



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

Funzione cardiaca e Sepsì: valutazione ecocardiografica

RELATORI:

Dott. Francesco Forfori

Prof. Francesco Giunta

TUTOR:

Dott.ssa Lorenza Pratali

CANDIDATO:

Alessandra Palano

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

SOMMARIO

1. Introduzione.....	2
2. Sepsi, sepsi grave e shock settico	3
2.1. Epidemiologia	6
2.1.1. Fattori di rischio.....	7
2.1.2. Eziologia	7
2.1.3. Prognosi	8
2.2. Fisiopatologia	9
2.2.1. Ruolo dell'immunità innata	10
2.2.2. Anomalie della coagulazione.....	11
2.2.3. Meccanismi anti-infiammatori e immunosoppressione.....	11
2.3. Caratteristiche cliniche.....	12
2.4. Complicanze d'organo	13
2.4.1. Patogenesi	13
2.4.2. Meccanismi di disfunzione organo-specifici	18
2.5. Gestione della sepsi.....	23
2.5.1. Rianimazione iniziale	25
2.5.2. Gestione dell'infezione	26
2.5.3. Trattamenti di emoperfusione extracorporea	35
2.5.4. La terapia con fluidi	40
2.5.5. Vasopressori.....	41
2.5.6. Agenti Inotropi.....	42
2.5.7. Corticosteroidi	42
2.5.8. Altre terapie di supporto nella sepsi grave.....	42
3. La disfunzione miocardica in corso di sepsi	46
3.1. Cenni storici	47

3.2.	Meccanismi cellulari/molecolari alla base della disfunzione miocardica.....	48
3.2.1.	Bassa disponibilità di energia	48
3.2.2.	Il contributo dello stress ossidativo	50
3.2.3.	Fattore miocardiodepressore.....	50
3.2.4.	Ossido nitrico e ossido nitrico sintetasi	53
3.2.5.	Endotelina1	55
3.2.6.	Disregolazione autonoma.....	55
3.2.7.	Ruolo del calcio	56
3.3.	La risposta cardiovascolare ai fluidi in corso di sepsi.....	56
3.4.	Caratteristiche principali della cardiomiopatia settica	58
3.4.1.	Disfunzione sistolica ventricolare sinistra	61
3.4.2.	Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.....	63
3.4.3.	Disfunzione ventricolare destra	65
3.5.	Esistono biomarkers diagnostici per la cardiomiopatia settica?	67
3.6.	Prognosi e trattamento.....	70
4.	Studio clinico.....	74
4.1.	Scopo.....	74
4.2.	Materiali e metodi	74
4.3.	Risultati	78
4.4.	Discussione	85
4.5.	Limitazioni dello studio	87
5.	Conclusioni.....	88
6.	Bibliografia.....	89

1. INTRODUZIONE

La sepsi rappresenta un'importante causa di mortalità e morbidità nelle terapie intensive. La sua incidenza è in continuo aumento, e negli Stati Uniti la stima di nuovi casi di sepsi tra i pazienti ricoverati è più di un milione, con tassi di mortalità variabili dal 10% all'80%.¹

Essa è un'entità clinica complessa, che spesso si complica con disfunzione d'organo e shock.

Il sistema cardiovascolare gioca un ruolo cruciale nella fisiopatologia della sepsi, e numerosi studi eseguiti negli ultimi 50 anni hanno dimostrato l'evidenza di una depressione miocardica. Tuttavia, l'esatto ruolo e il significato clinico di questa condizione sono ancora un enigma.

Lo scopo di questa tesi è stato valutare, mediante l'uso dell'ecocardiografia, la funzione cardiaca di 9 pazienti con diagnosi di sepsi grave o shock settico ammessi nella 4° U.O. Anestesia e Rianimazione Universitaria di Pisa.

2. SEPSI, SEPSI GRAVE E SHOCK SETTICO

La sepsi è una delle più antiche e sfuggenti sindromi in medicina. Ippocrate la definiva come il processo mediante il quale la carne va incontro a putrefazione, le paludi generano aria sporca e le ferite suppurano. Più tardi Galeno la considerò come un evento positivo, necessario per la guarigione delle ferite. Con l'affermazione della teoria dei germi di Sammelweis, Pasteur e altri, la sepsi venne ridefinita come un'infezione sistemica, spesso descritta come "avvelenamento del sangue", ritenuto il risultato dell'invasione di un organismo ospite da parte di organismi patogeni che poi si diffondono nel circolo ematico. Tuttavia, con l'avvento delle moderne terapie antibiotiche, la teoria dei germi non è stata in grado di spiegare a pieno la patogenesi della sepsi: infatti diversi pazienti con sepsi morivano nonostante il buon esito dell'eradicazione del patogeno responsabile. Perciò, i ricercatori hanno suggerito che fosse l'ospite, e non il germe, a condurre la patogenesi della sepsi.²

Nel 1992, la ACCP - SCCM *Consensus Conference*³ ha definito la sepsi come una risposta infiammatoria sistemica ad un'infezione, notando che essa poteva insorgere in risposta a multiple cause infettive e che la setticemia non era né una condizione necessaria, né un termine adeguato. La *Consensus* ha definito :

- *Infezione*: fenomeno microbico caratterizzato da una risposta infiammatoria alla presenza di microrganismi o all'invasione di tessuti normalmente sterili da parte di microrganismi.
- *Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)* definita da due o più dei seguenti segni clinici:
 1. Temperatura corporea $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$;
 2. Frequenza cardiaca $> 90/\text{min}$;
 3. Frequenza respiratoria $> 20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$;
 4. Globuli bianchi $> 12.000 \text{ mL}^{-1}$ o $< 4.000 \text{ mL}^{-1}$ oppure forme immature $> 10\%$.

- *Sepsi*: infezione o sospetta infezione associata a SIRS (ad esempio, febbre, tachicardia, tachipnea e leucocitosi).
- *Sepsi severa*: sepsi associata a disfunzione d'organo (ipotensione, ipossiemia, oliguria, acidosi metabolica, trombocitopenia).
- *Shock settico*: sepsi severa con ipotensione nonostante un'adeguata reintegrazione di liquidi, assieme alla presenza di anomalie della perfusione d'organo.

Nel 2003, una seconda *Consensus* ha confermato la maggior parte di questi concetti, con la segnalazione che i segni di risposta infiammatoria sistemica, come la tachicardia o l'elevata conta leucocitaria, insorgendo in molte condizioni infettive e non, non fossero utili per distinguere la sepsi dalle altre condizioni.⁴

Infatti, "sepsi grave" e "sepsi" sono talvolta utilizzati indifferentemente per descrivere una sindrome caratterizzata da un'infezione complicata da una disfunzione d'organo acuta.

Le manifestazioni cliniche di sepsi sono altamente variabili, poiché dipendono dall'iniziale sito di infezione, dal microrganismo responsabile, dal pattern della disfunzione d'organo acuta, dal sottostante stato di salute del paziente e dal tempo trascorso prima dell'inizio del trattamento. Sia i segni di infezione che quelli di disfunzione d'organo possono essere attenuati, e per questo le più recenti linee guida internazionali prevedono una lunga lista di segni d'allarme di sepsi incipiente (vedi tabella 1).

Tabella 1. Criteri diagnostici di Seps, Seps grave e Shock settico

Sepsi	<p>Diagnosi di Infezione, sospetta o documentata, più ≥ 1 dei seguenti:</p> <p><i>Segni e sintomi generali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Febbre ($> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$) - Ipotermia (temperatura centrale $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$) - Tachicardia (FC $> 90/\text{min}$ o più di due
--------------	---

	<p>deviazioni standard sopra il valore normale per età)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachipnea (FR>20/min o $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg) - Alterazione dello stato mentale - Edema significativo o bilancio idrico positivo (> 20 mL/Kg nelle 24 ore) - Iperglicemia (glicemia plasmatica > 140 mg/dL o 7,7 mmol/L) in assenza di diabete) <p><i>Segni generali di Infiammazione</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosi (Leucociti > 12000/μL) - Leucopenia (Leucociti < 4000/μL) - Normale conta leucocitaria con forme immature > 10% - PCR aumentata più di due deviazioni standard al di sopra del valore normale - Procalcitonina plasmatica più di due deviazioni standard al di sopra del valore normale <p><i>Alterazioni emodinamiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipotensione arteriosa (Pressione sistolica < 90 mmHg, Pressione media < 70 mmHg, o una riduzione della pressione sistolica >40 mmHg o al di sotto di due deviazioni standard del valore normale per età) <p><i>Segni di disfunzione d'organo</i></p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Ipossiemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$) - Oliguria acuta (output urinario $< 0,5$ mg/Kg/ora per almeno due ore nonostante adeguata terapia con fluidi) - Aumento della creatinina $> 0,5$ mg/dL) - Anomalie coagulatorie (INR $> 1,5$ o aPTT > 60 sec) - Ileo (assenza di rumori intestinali) - Piastrinopenia (piastrine $< 100000/\mu\text{L}$) - Iperbilirubinemia (bilirubina totale plasmatica > 4 mg/dL) <p><i>Variabili riguardanti la perfusione tissutale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento dei lattati ematici (> 1 mmol/L) - Diminuito tempo di riempimento capillare o marezza cutanea
Sepsi severa	Sepsi + disfunzione d'organo
Shock settico	Sepsi + ipotensione refrattaria ad un adeguato riempimento volêmico o che richiede la somministrazione di vasopressori

2.1. Epidemiologia

Negli Stati Uniti (USA), la sepsi è registrata in circa il 2% dei pazienti ammessi in ospedale. Di questi, circa la metà riceve cure intensive.⁵

Studi eseguiti negli altri Paesi ad alto tenore di vita mostrano dati paragonabili.⁶

Nella maggior parte di essi, l'incidenza di sepsi grave va dai 50 ai 100 casi su 100.000 abitanti all'anno.⁷ In generale, l'incidenza di sepsi è tre-quattro volte maggiore.⁸

È importante sottolineare come nell'ultima decade l'epidemiologia della sepsi abbia subito delle variazioni significative.¹ Secondo uno studio longitudinale della durata di 20 anni sulle ospedalizzazioni negli USA, l'incidenza di sepsi è aumentata ogni anno dell' 8.7%.⁸ Al momento, si stima che ci siano più di un milione di casi di sepsi tra i pazienti ricoverati ogni anno negli USA.¹ Diversi studi hanno mostrato che l'aumentata incidenza di sepsi grave e shock settico eccede la crescita della popolazione.⁸⁻¹¹ Dati simili sono stati riportati in altri paesi, come il Regno Unito¹², l'Australia¹³ e la Croazia¹⁴.

Per quanto riguarda i dati italiani, un recente uno studio osservazionale, regionale, multicentrico ha preso in considerazione 3.902 pazienti ammessi nelle 24 terapie intensive della regione Piemonte tra aprile e settembre 2006. La prevalenza di sepsi durante la degenza era dell'11,4% (446 pazienti), corrispondente a un'incidenza di 25 casi/100.000 abitanti all'anno; 141 (31.6%) pazienti avevano una diagnosi sepsi, 160 (35.9%) di sepsi grave, e 145 (32.5%) di shock settico.¹⁵

L'incidenza della sepsi, sepsi grave e shock settico sono non è ben nota nei Paesi in via di sviluppo.¹⁶ In questi Paesi i soggetti affetti da sepsi sono più giovani, e i patogeni più frequentemente responsabili sono i Gram-negativi del tratto gastroenterico e patogeni atipici come la malaria.¹⁷

2.1.1. Fattori di rischio

L'incidenza della sepsi è influenzata da una varietà di fattori intrinseci al paziente. È noto come l'età e le comorbidità, quali il diabete, le neoplasie e l'AIDS, che alterano il sistema immunitario, esponano a un maggior rischio di sviluppare sepsi.¹ Più recentemente tra i fattori di rischio sono stati inclusi anche la razza non Caucasica e il sesso maschile.^{8, 11, 18, 19}

2.1.2. Eziologia

Nel corso degli anni, l'eziologia della sepsi ha subito un'evoluzione. Originariamente la sepsi era considerata come una malattia specificatamente correlata ai batteri Gram negativi.²⁰ Questo perché si pensava che essa fosse una risposta all'endotossina, una molecola specifica dei Gram negativi. Oggi è noto

che la sepsi può insorgere da qualsiasi batterio, ma anche da organismi fungini e virali. Tra l'altro, studi epidemiologici più recenti rivelano che i batteri Gram positivi sono diventati la causa più comune di sepsi negli ultimi 25 anni.⁸ Stando alle stime più recenti, ogni anno ci sono circa 200.000 casi di sepsi da Gram positivi, contro i 150.000 casi di sepsi da Gram negativi.⁸ Al contrario delle forme batteriche, che sono aumentate in maniera lineare rispetto all'aumento generale dell'incidenza di sepsi, l'incidenza delle forme fungine è aumentata con un ritmo molto più rapido.⁸ Questo riflette probabilmente l'aumento generale dei casi di sepsi nosocomiali od un miglior trattamento delle infezioni batteriche, che porta ad una maggiore incidenza delle infezioni fungine.

Le infezioni respiratorie rappresentano la causa più comune di sepsi, sepsi grave e shock settico.^{8, 18} Complessivamente, esse rendono conto di circa la metà di tutti i casi di sepsi. Subito dopo vengono le infezioni genito-urinarie e addominali, seguite dalle batteriemie primarie e dalle infezioni di origine sconosciuta. I dati dell'epidemiologia in Italia risultano coerenti con questa stima.¹⁵ L'insorgenza di disfunzione d'organo acuta (cioè di sepsi grave) presenta una certa correlazione con la sede dell'infezione primaria: ad esempio i pazienti con infezioni respiratorie hanno un maggior rischio di sviluppare una disfunzione respiratoria.¹

2.1.3. Prognosi

I pazienti con sepsi sono classicamente considerati come pazienti ad alto rischio di complicanze e di decesso; infatti, negli USA, la sepsi è la decima causa di morte.¹

Applicando le definizioni della *Consensus Conference 2003*⁴, stime approssimative dei tassi di mortalità sono:

- Sepsì: 10-20%
- Sepsì grave: 20-50%
- Shock settico: 40-80%¹

È importante sottolineare che secondo un studio effettuato nel periodo degli ultimi tre decenni il rischio di morte nei pazienti con sepsi sia in ridotto (27,8% 1979 -1984, 17,9% 1995-2000)⁸. Ciò sembrerebbe riflettere un miglioramento

delle cure e nello stesso tempo un aumento delle dimissioni in strutture di cura “non acute”.²¹

Sfortunatamente, nonostante ciò, a causa dell’aumentata incidenza di sepsi, il numero totale di soggetti deceduti ogni anno continua a salire. Si stima che ogni anno muoiano più di 200.000 soggetti a causa della sepsi¹.

Dallo studio italiano di Sakr e co-autori emerge una mortalità in terapia intensiva del 20% (780 pazienti su 3.902), che aumenta con l’aumentare della gravità della sepsi (sepsi senza insufficienza d’organo, sepsi severa e shock settico: 19.9%, 44.4%, e 58.6%, rispettivamente).¹⁵

2.2. Fisiopatologia

Fino a poco tempo fa, il concetto prevalente nella patogenesi della sepsi era che la mortalità fosse la conseguenza di un’incontrollata risposta infiammatoria dell’ospite, prevalentemente citochino-mediata. Oggi si ritiene invece che la risposta dell’ospite coinvolga diversi processi, concomitanti e integrati, spesso antagonisti, che comprendono sia un’esagerata risposta infiammatoria, sia uno stato di immunosoppressione.²²

A questo proposito, l’idea avanzata da Bone et al.²³ fu che l’iniziale risposta infiammatoria desse il via ad una successiva “sindrome da risposta anti-infiammatoria compensatoria” (vedi figura 1).

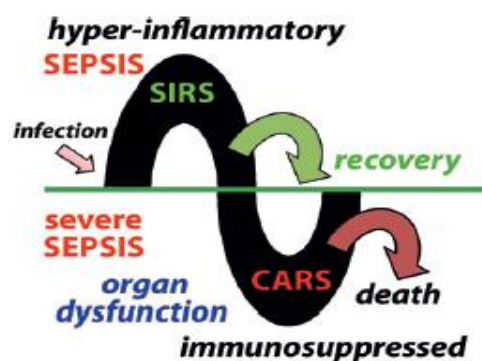


Figura 1. La sepsi può essere divisa in due fasi. Una fase iper-infiammatoria, caratterizzata dalla sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), seguita da una fase di disfunzione organica e immunosoppressione, caratterizzata dalla sindrome da risposta anti-infiammatoria (CARS).

Inoltre è stato dimostrato che la risposta specifica di ogni paziente dipenda sia dalle caratteristiche del patogeno (carica e virulenza) che dell'organismo ospite (caratteristiche genetiche e comorbidità), che danno luogo a una vasta gamma di quadri a livello sia locale, che regionale e sistemico.

Sono quindi rilevabili segnali bidirezionali tra ospite e microrganismi ed è l'esito di questa interazione a determinare il destino dell'ospite all'inizio del processo settico.

2.2.1. Ruolo dell'immunità innata

I meccanismi di difesa dell'ospite comprendono:

- l'immunità innata, che si attiva rapidamente, e che è responsabile della protezione iniziale contro le infezioni
- l'immunità adattativa, che si sviluppa più lentamente e costituisce una fase più tardiva, ma anche più efficace contro le infezioni.

Le componenti dell'immunità innata riconoscono strutture condivise da varie classi di microrganismi, ma che sono assenti sulle cellule dell'ospite. Tali molecole microbiche sono chiamate “profili molecolari” (i cosiddetti “pathogen-associated molecular patterns”, PAMPs) e sono riconosciute dai recettori dell'immunità innata definiti “pattern recognition receptors” (PRRs), di cui sono state identificate quattro classi: toll-like receptors (TLRs), lectine di tipo C (CLRs), retinoic acid inducible gene-1-like receptors (RLRs), nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs).²⁴

Ad esempio, il TLR-2 riconosce il peptidoglicano dei batteri gram positivi, mentre il TLR-4 riconosce il lipopolisaccaride (LPS) dei batteri gram negativi. Tutto questo porta a una stimolazione di segnali intracellulari, con trascrizione di molecole proinfiammatorie come il tumor necrosis factor- α (TNF- α) e l'interleuchina-1 β (IL-1 β), e antiinfiammatorie come l'interleuchina-10 (IL-10). Le citochine proinfiammatorie “up-regolano” le molecole di adesione sui neutrofili e sulle cellule endoteliali.

Gli stessi recettori, inoltre, riconoscono molecole endogene rilasciate dalle cellule danneggiate, i cosiddetti “damage-associated molecular patterns” o “allarmine”, tra cui le high mobility group protein B1(HMGB1), le proteine

S100, DNA e RNA extracellulare e gli istoni. Queste molecole sono rilasciate anche in condizioni di lesioni “sterili”, come il trauma, a confermare il concetto che la patogenesi della disfunzione multi-organo nella sepsi non sia poi così differente da quella che si verifica in patologie critiche non infettive.²⁵

2.2.2. Anomalie della coagulazione

Un altro importante aspetto della sepsi è costituito dall’alterazione dell’equilibrio procoagulante-anticoagulante, che non di rado esita in una coagulazione intravascolare disseminata.

Nella patogenesi della sepsi, infiammazione e coagulazione giocano un ruolo centrale. Questi due sistemi sono infatti collegati bidirezionalmente: l’infiammazione porta all’attivazione della coagulazione, e a sua volta la coagulazione influenza considerevolmente l’attività infiammatoria. In particolare, le citochine pro-infiammatorie e altri mediatori sono in grado di attivare il sistema coagulativo nello stesso tempo down-regolare i meccanismi anti-coagulanti. L’attivazione della coagulazione e la conseguente eccessiva deposizione di fibrina sono dipendenti dall’espressione del fattore tissutale, nonché dalla contemporanea compromissione dei meccanismi anticoagulanti, inclusi il sistema della proteina C e dell’antitrombina, e dalla difettosa rimozione di fibrina dovuta alla depressione del sistema fibrinolitico. A loro volta, le proteasi attivate dalla coagulazione potrebbero influenzare specifici recettori cellulari sulle cellule infiammatorie ed endoteliali (protease-activated receptors, PAR) e con ciò modulare la risposta infiammatoria. Tra i quattro sottotipi identificati, PAR1 sembrerebbe essere quello implicato nella sepsi.²⁶

2.2.3. Meccanismi anti-infiammatori e immunosoppressione

Il sistema immunitario comprende meccanismi umorali, cellulari e neurali che attenuano i potenziali effetti dannosi della risposta pro-infiammatoria.²²

L’immunosoppressione dell’ospite è stata a lungo considerata un fattore tardivo di morte nei pazienti con sepsi.²⁷ I fagociti possono infatti assumere un fenotipo anti-infiammatorio che promuove la riparazione tissutale, e le cellule T

regolatorie e le cellule soppressorie di derivazione mieloide riducono ulteriormente l'infiammazione.

Inoltre, anche meccanismi neurali contribuiscono a inibire l'infiammazione. Nel cosiddetto “riflesso neuro-infiammatorio”, prodotti molecolari dell'infezione o del danno attivano dei neuroni sensoriali afferenti al tronco encefalico attraverso il nervo vago; l'arrivo di questi segnali genera un potenziale d'azione che viaggia dal tronco encefalo alla milza e ad altri organi. Questo culmina nel rilascio di acetilcolina da parte delle cellule T CD4+, che interagendo con i recettori $\alpha 7$ sulle cellule immunocompetenti, inibisce il rilascio di citochine dai macrofagi.²⁸

Anche i polmoni hanno dimostrato avere un ruolo nell'immunosoppressione; entrambi gli organi hanno mostrato un'aumentata espressione sulle cellule parenchimali di ligandi per recettori inibitori sulle cellule T, e un'espansione delle popolazioni di cellule soppressorie.²⁹

L'immunosoppressione è legata anche a un aumento dell'apoptosi, specialmente di cellule B, cellule T CD4+, e cellule follicolari dendritiche.^{30, 31}

2.3. Caratteristiche cliniche

L'approccio a un paziente con sepsi si basa sull'identificazione della presenza di un'infezione sistemica e sulla localizzazione della sede iniziale dell' infezione. Questo permette di instaurare un trattamento appropriato, aggressivo e diretto alla fonte dell'infezione.

Il paziente settico si presenta con i segni di infezione sistemica, quali tachicardia, tachipnea, ipertermia o ipotermia e , se grave, ipotensione. Un paziente settico avrà spesso la pelle arrossata con le estremità calde e ben perfuse, secondariamente alla precoce vasodilatazione e allo stato iperdinamico. Alternativamente, il paziente severamente ipoperfuso con uno stato di shock avanzato potrà apparire marezzato e cianotico.

Nelle fasi iniziali della presentazione clinica, i cambiamenti dei segni vitali come la tachicardia e la tachipnea possono essere gli unici indicatori precoci di sepsi. Se il paziente è in shock, è essenziale, per una corretta terapia iniziale, eseguire

una rapida valutazione clinica per escludere le altre forme di shock, come quello ipovolemico o cardiogeno.

Inoltre, dovrebbero essere considerate sia l'eziologia della sepsi che i fattori di rischio, tra cui l'immunosoppressione (es. da AIDS, neoplasie, diabete, splenectomia, chemioterapia), l'età avanzata, la debilitazione o l'elevato rischio ambientale per infezioni iatrogene (come il soggiorno in strutture di assistenza a lungo termine) e la presenza di comorbidità multiple.

2.4. Complicanze d'organo

È ormai sempre più evidente che la sepsi non deve essere vista semplicemente come un processo incontrollato, caotico e dannoso, ma piuttosto come un processo raffinato, intricato e multisistemico, che incorpora diversi pathway sia protettivi che dannosi.³²

L'infiammazione severa, combinata con le alterazioni secondarie del profilo endocrino, provoca una riduzione della produzione di energia, del tasso metabolico e dei normali processi cellulari, fino ad arrivare all'insufficienza multiorgano (MOF). Potremmo quindi considerare la MOF come un meccanismo adattativo e potenzialmente protettivo, poiché, a fronte di un grosso insulto, il ridotto metabolismo cellulare aumenta la possibilità di sopravvivenza delle cellule, e quindi degli organi. In questo modo sarebbe consentito il recupero a lungo termine.³³

2.4.1. Patogenesi

Sebbene i meccanismi con cui s'instaura l'insufficienza d'organo nella sepsi non siano ancora completamente chiariti, sappiamo che la compromissione dell'ossigenazione tissutale gioca un ruolo chiave. Diversi fattori contribuiscono a ridurre il rilascio di ossigeno nei pazienti con shock settico: l'ipotensione, la ridotta deformabilità dei globuli rossi e la trombosi microvascolare.²

In aggiunta, anche il danno mitocondriale causato dallo stress ossidativo e da altri meccanismi compromette l'utilizzo dell'ossigeno da parte delle cellule.³⁴

I mitocondri danneggiati rilasciano poi le allarmine, che attivano i neutrofili, e causano ulteriore danno tissutale.³⁵

Inoltre, a prescindere dalle anomalie del rifornimento di ossigeno e nutrienti, le stesse cellule possono reagire all'insulto settico attraverso una modificazione del loro comportamento, delle loro funzioni e attività, a conferma del fatto che la progressione relativamente lenta di malattia permetterebbe al fenotipo cellulare di adattarsi al meglio alla ridotta disponibilità di ossigeno ed ai fattori esterni dannosi.³²

Alterazioni vascolari

Il sistema circolatorio è certamente colpito nella sepsi, sia a livello microvascolare che macrovascolare, compromettendo quindi la perfusione tissutale e la funzionalità d'organo.³⁶ Le cellule dell'infiammazione danneggiano l'endotelio rilasciando mediatori che aumentano la permeabilità vascolare, responsabile della formazione di edema sottocutaneo e intracavitario. Inoltre, le cellule endoteliali attivate rilasciano ossido nitrico (NO), un potente vasodilatatore che è tra i mediatori chiave dello shock settico.

Nella sepsi, quindi, l'ipotensione deriva da una combinazione tra l'ipovolemia, secondaria sia alla perdita esterna che alla redistribuzione interna dei fluidi corporei, la vasodilatazione e la perdita del normale tono vascolare. I fattori implicati in questo processo sono: l'eccessiva produzione di NO e dei suoi metaboliti, l'attivazione di canali del potassio sulle cellule muscolari lisce dei vasi, e le variazioni dei livelli ormonali (es. cortisolo, vasopressina) o della responsività vascolare agli stessi.^{37, 38}

Nonostante la portata cardiaca sia generalmente elevata nei pazienti settici dopo un adeguato riempimento volemico, la funzione miocardica è spesso depressa.³⁹

Inoltre l'apporto tissutale di ossigeno è alterato, con effetti variabili sui diversi organi, e vi è una compromissione microcircolatoria. Poiché la precoce correzione dell'ipotensione e dell'ipoperfusione tissutale ha un grande impatto sulla sopravvivenza, il ruolo della circolazione nella disfunzione d'organo è certamente fondamentale, almeno nelle fasi iniziali della malattia.

Sono state ampiamente descritte variazioni regionali nel flusso ematico nella sepsi. In particolare, si è visto che c'è uno sproporzionato aumento delle esigenze metaboliche dell'area epatosplancica, che spesso eccede l'aumento del flusso ematico splancico⁴⁰; la perfusione coronarica non sembra essere interessata, nonostante coesista una depressione miocardica; non è chiaro se l'ipoperfusione renale sia implicata nella patogenesi dell'insufficienza renale.³²

Numerosi studi hanno riportato che il flusso ematico microvascolare è alterato nella sepsi. Tali alterazioni includono:

- una riduzione della densità dei capillari perfusi
- un aumento del numero di capillari con flusso interrotto
- un'eterogeneità della distribuzione spaziale dei capillari normalmente perfusi.

Queste alterazioni microvascolari hanno delle grosse implicazioni fisiopatologiche. Prima di tutto, la coesistenza di capillari ben perfusi e non perfusi porta a una marcata eterogeneità del flusso ematico, che potrebbe essere responsabile della ridotta capacità di estrazione di ossigeno osservata nella sepsi.^{41, 42} In secondo luogo, le alterazioni del microcircolo sono associate con zone di ridotta PO_2 intravascolare⁴³, che non è compatibile con le sole alterazioni metaboliche primarie. Infine, il flusso intermittente osservato in alcuni capillari può causare un danno da ischemia/riperfusione in alcune aree. Diverse cause possono essere alla base di queste alterazioni microvascolari:

1. *I mediatori dell'infiammazione*: Vicaud et al.⁴⁴ hanno provocato nei ratti una riduzione del flusso microvascolare mediante la somministrazione di $TNF\alpha$, uno dei mediatori più importanti nella sepsi. Inoltre, nella sepsi, vi è un'eterogenea espressione di NO sintetasi inducibile (iNOS) a livello dell'endotelio dei diversi letti vascolari. Le aree carenti di NO risultano pertanto ipoperfuse, e questo potrebbe contribuire alla disfunzione microcircolatoria.⁴⁵
2. *trombosi microvascolare*: come già spiegato precedentemente, l'infiammazione e la trombosi sono fenomeni intimamente connessi. Si pensa che la trombosi microvascolare sia una risposta adattativa che

previene il raggiungimento della circolazione sistemica da parte dei batteri presenti a livello tissutale, attraverso i capillari.⁴⁶ Tuttavia, se la trombosi diventa generalizzata può causare un'ischemia tissutale estesa e precipitare l'insufficienza multiorgano e il decesso del paziente.⁴⁶ Studi post-mortem di pazienti settici hanno dimostrato la presenza di trombi microvascolari in molti organi, inclusi reni, polmoni, fegato, intestino, surreni e cervello, e che il grado di disfunzione d'organo era correlato alla quantità di trombi.⁴⁷

3. *ridotta deformabilità dei globuli rossi*: diversi studi hanno indicato un'associazione tra la sepsi e la deformabilità dei globuli rossi⁴⁸⁻⁵¹, e queste osservazioni sono supportate da altrettanti studi che dimostrano come queste cellule, durante la sepsi, subiscano delle alterazioni sia chimiche che strutturali.^{52, 53} I meccanismi attraverso cui la sepsi può influenzare le proprietà meccaniche dei globuli rossi sono stati ben descritti: il danno ossidativo è generalmente considerato il fattore principale^{49, 50}; ma anche le aumentate concentrazioni di calcio intracellulari potrebbero contribuire al danno meccanico dei globuli rossi⁵⁴; infine è probabile che anche i leucociti attivati abbiano un ruolo.^{50, 53} Infatti studi su modelli animali hanno mostrato come i leucociti attivati riducevano la deformabilità dei globuli rossi e aumentavano la perossidazione lipidica e il cross-linking tra spectrina ed emoglobina a livello della membrana.⁵³

È noto che la deformabilità dei globuli rossi sia un importante determinante della resistenza vascolari, soprattutto a livello del microcircolo, per cui una sua riduzione potrebbe contribuire all'ipoperfusione tissutale riscontrata nella sepsi. D'altra parte, la stessa riduzione della perfusione tissutale potrebbe influenzare la deformabilità dei globuli rossi: i radicali liberi dell'ossigeno infatti originano dai tessuti ischemici, soprattutto in caso di ri-perfusione. Questa incertezza riguardo la relazione causa-effetto tra la perfusione tissutale e la deformabilità dei globuli rossi nella sepsi aumenta le domande riguardanti le implicazioni

cliniche di questo fenomeno nella sepsi, nonché il suo valore prognostico.⁵⁵

C'è un dibattito in corso a proposito del contributo della disfunzione microvascolare e degli squilibri bioenergetici nello sviluppo di insufficienza multiorgano. Entrambi i meccanismi possono essere in realtà combinati. Infatti, il danno microvascolare può portare all'ipossia tissutale di alcune regioni con ridotta produzione di ATP.⁵⁶ A sua volta, la ridotta funzione mitocondriale può portare alla ridotta espressione di proteine mitocondriali, a squilibri ormonali e al danno da specie reattive dell'ossigeno (ROS), anche in presenza di un'adeguata ossigenazione (disossia cellulare).³³ Se l'attività metabolica supera la disponibilità di energia, i livelli di ATP cadono sotto quella soglia che stimola la via apoptotica. Essendo però la morte cellulare un fenomeno poco comunemente riscontrato nella sepsi, ciò che potrebbe verificarsi è una sorta di ibernazione cellulare, che spiegherebbe le alterazioni funzionali e solo minimamente morfologiche rilevate nella MOF. Da questo deriva che l'aumentata saturazione venosa d'ossigeno riscontrata in molti pazienti settici potrebbe essere spiegata da una combinazione tra lo shunting microvascolare e la ridotta funzionalità mitocondriale, mentre nei pazienti in cui la tensione d'ossigeno risulta mantenuta, o perfino elevata a livello di alcuni letti vascolari, ci sarebbe una riduzione dell'attività metabolica.

Alterazioni metaboliche

Una considerevole attenzione è stata posta sul ruolo dell'iperglicemia nella patogenesi della disfunzione d'organo, sin dalla scoperta che la terapia insulinica intensiva con stretto controllo glicemico risultava in un beneficio per la sopravvivenza e nella prevenzione dell'insufficienza d'organo.

La tossicità acuta di elevati livelli di glucosio potrebbe infatti essere correlata al sovraccarico cellulare di glucosio e al risultante stress ossidativo, che colpisce soprattutto le cellule in cui l'uptake di glucosio è insulino-indipendente, come gli epatociti, i neuroni, le cellule della mucosa intestinale, tubulari renali, immunitarie ed endoteliali. Queste popolazioni cellulari si affidano ai

trasportatori del glucosio (GLUTs-1,-2,-3), al contrario delle cellule cardiache, muscolari scheletriche, e adipose, in cui l'uptake di glucosio è insulino-dipendente, mediante il trasportatore GLUT-4. Queste ultime sono relativamente protette dalla tossicità da glucosio, attraverso una down-regulation del recettore GLUT-4. Al contrario, le citochine proinfiammatorie e l'ipossia "up-regolano" l'espressione e la localizzazione sulle membrane di GLUT-1 e GLUT-3.³² L'iperglicemia è responsabile di un grave danno ossidativo a livello mitocondriale; inoltre, essa causa una varietà di effetti metabolici, alterazioni del profilo lipidico, la disfunzione endoteliale, e la ridotta funzione dei neutrofili. Queste alterazioni potrebbero influire negativamente sulla funzionalità d'organo e sulla sopravvivenza dei pazienti.

Altri squilibri metabolici sono stati riscontrati nella sepsi, sebbene questi possano rappresentare, almeno in parte, una risposta al danno e alla diminuita disponibilità di nutrienti.

2.4.2. Meccanismi di disfunzione organo-specifici

Uno dei molti affascinanti paradossi della sepsi è il suo effetto variabile a livello dei vari organi. Perché una simile infezione stimoli un processo infiammatorio sistemico che colpisce alcuni organi rispetto ad altri, e che induce profili distinti in pazienti differenti, è ancora oggetto di congetture. Infatti, alcuni organi possono sfuggire relativamente indenni, mentre altri essere colpiti precocemente ed in maniera più grave.

Polmoni

Il polmone è l'organo prima colpito dalla risposta infiammatoria, con l'ingresso di neutrofili attivati, edema interstiziale, perdita di surfactante, e formazione di un essudato fibrinoso alveolare.⁵⁷ Più tardivamente, la patologia è caratterizzata da un infiltrato di cellule mononucleate, proliferazione di pneumociti di tipo II e fibrosi interstiziale. Tali alterazioni rientrano nel quadro della cosiddetta sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

Fino a non molto tempo fa, per la diagnosi di ARDS, si faceva riferimento alla definizione fornita nel 1994 dalla American-European Consensus Conference (AECC), che era fondata sulla presenza contemporanea di quattro caratteristiche:

- 1) Insorgenza acuta;
- 2) Ipossiemia: un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg definiva il cosiddetto danno polmonare acuto (Acute Lung Injury, ALI); se tale rapporto era < 200 mmHg si parlava di ARDS;
- 3) Infiltrati bilaterali alla proiezione antero-posteriore della radiografia del torace;
- 4) Pressione di incuneamento capillare polmonare < 18 mmHg, quando misurata, o nessuna altra evidenza di ipertensione atriale sinistra.;

Dal 2012 la definizione è leggermente cambiata, ed è stata sostituita dalla definizione di Berlino. Con essa, è scomparsa la diagnosi di ALI, che ha lasciato il posto a una differenziazione per gravità della ARDS; inoltre sono stati precisati i criteri già presenti nella precedente definizione. In sintesi, oggi parliamo di ARDS se sono soddisfatti tutti questi criteri:

- 1) Timing: insorgenza entro una settimana da un danno clinico noto o dalla comparsa di nuovi sintomi respiratori o dal peggioramento di questi ultimi;
- 2) Aspetto radiologico: opacità bilaterali alla radiografia o alla TC del torace. Queste opacità non devono essere completamente attribuibili a versamenti pleurici, collabimento lobare o polmonare o noduli;
- 3) Causa dell'edema: l'insufficienza respiratoria non deve essere completamente spiegata da insufficienza cardiaca o sovraccarico di fluidi. In assenza di fattori di rischio deve esserci una valutazione oggettiva (ad esempio l'ecocardiografia);
- 4) Ossigenazione: il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ deve essere valutato con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) maggiore o uguale a 5 cmH₂O. in presenza di un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tra 200 e 300 mmHg si definisce una ARDS lieve, se è tra 100 e 200 mmHg si parla di ARDS moderata, e se è inferiore a 100 mmHg di ARDS grave.

Come si evince da quest'ultimo criterio diagnostico, la validità dei criteri di ipossiemia della definizione della AECC è stata messa in discussione: questo perché il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, anche nel singolo paziente, varia in relazione ai parametri ventilatori, alla PEEP e alla FiO_2 . Ad esempio, dato che la PEEP migliora l'ossigenazione, i criteri dell'ARDS possono, allo stesso grado di malattia, essere o meno soddisfatti, a seconda della PEEP. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che pazienti con lo stesso rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ hanno un maggiore mortalità se sia richiesta una quota maggiore di FiO_2 e che la relazione tra il rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e la FiO_2 non è lineare, ma dipende da multipli fattori inclusa la gittata cardiaca, la frazione di shunt intrapolmonare (ovvero la frazione della gittata cardiaca che rappresenta lo shunt intrapolmonare) e la differenza artero-venosa nel contenuto di ossigeno. Per far fronte a queste considerazioni derivanti da studi clinici, la definizione di Berlino richiede un livello minimo di 5 cmH₂O di PEEP che può, nella forma più lieve di ARDS, derivare dalla ventilazione non invasiva (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP).

La definizione di Berlino ha un migliore valore predittivo positivo per la mortalità rispetto alla classificazione fornita dalla AECC e chiarifica sia il modello concettuale dell'ARDS sia i criteri per la definizione di questa sindrome e della sua severità. Questo dovrebbe facilitare il riconoscimento dei casi e il trattamento tramite strategie basate sulla severità della patologia.

Accanto al danno indotto dalla risposta infiammatoria, non deve essere sottovalutato il danno iatrogeno indotto da ventilatore, che, insieme alla tossicità da ossigeno e ai grossi volumi di fluidi utilizzati per la rianimazione circolatoria, amplificano il grado di disfunzione polmonare e modificano senza dubbio la sua patologia. Ad ogni modo, il tasso di mortalità da ARDS si è ridotto, probabilmente a causa di una migliore gestione della ventilazione meccanica, dell'uso di liquidi, e dei progressi nelle terapie di supporto.⁵⁸ L'epitelio sembra essere colpito più severamente rispetto all'endotelio, con molte aree di membrana basale alveolare esposte. La causa di questo danno resta poco chiara, ma sembrano essere coinvolte la necrosi e l'apoptosi cellulare⁵⁹, con un importante ruolo dello stress indotto dal reclutamento e dereclutamento alveolare.⁶⁰

Un'altra recente area d'interesse nella patogenesi del danno polmonare riguarda il ruolo dei ROS. A parte l'effetto diretto citotossico, i ROS hanno un importante effetto sulla risposta infiammatoria mediata dall'alterazione del bilancio ossidante/antiossidante, del segnale redox, e delle reazioni catalitiche ferro-mediate.⁶¹

Sistema nervoso centrale

I pazienti settici presentano caratteristiche cliniche di encefalopatia, con agitazione, confusione, coma. In studi autoptici sono state riscontrate diverse lesioni cerebrali, inclusa ischemia, emorragia, microtrombi, microascessi e leucoencefalopatia multifocale progressiva.⁶² Nonostante il processo fisiopatologico non sia stato ancora completamente definito, sappiamo che il cervello è in grado di percepire la presenza di microrganismi e di infiammazione attraverso diversi meccanismi⁶³: invasione batterica diretta, endotossiemia, diffusione di mediatori infiammatori nelle strutture cerebrali a causa dell'alterazione della barriera emato-encefalica e dell'alterazione endoteliale, e passaggio di input tramite le fibre sensitive afferenti del nervo vago. Il cervello può quindi costruire una forte risposta modulatoria attraverso tre diverse vie: l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema nervoso simpatico e la via anti-infiammatoria colinergica. La conseguenza diretta è che l'effetto della sepsi sul cervello avrà un impatto anche sugli altri organi, tramite la stimolazione di una risposta neuroendocrina e interferendo con l'interazione tra il sistema nervoso centrale e il sistema immunitario. Una miriade di neurotrasmettitori immunomodulatori e mediatori neuroendocrini vengono rilasciati nella sepsi, inclusi neuropeptidi sensoriali, peptide correlato al gene della calcitonina, sostanza P, ormane di rilascio della corticotropina (CRH) e ormone melanotropo (MSH).⁶⁴

Il sistema neuroendocrino regola normalmente la risposta allo stress in maniera coordinata, e nella sepsi questa risposta sembra essere perturbata.

Sistema epatosplancnico

Il sistema epatosplancnico non solo è direttamente colpito dal processo settico, ma, come il cervello e il polmone, può anche interessare organi a distanza. Il drenaggio linfatico e le alterazioni nella permeabilità intestinale permettono l'assorbimento sia diretto che indiretto di mediatori proinfiammatori e tossine dei microrganismi luminari.⁶⁵ Inoltre, gli stessi enterociti possono generare citochine proinfiammatorie, come l'HMGB1.

Il sistema portale drena direttamente nel fegato, ma un terzo del flusso ematico epatico proviene anche dalla circolazione sistemica. Quindi, esso rileva la presenza di microrganismi o prodotti microbici provenienti sia dall'intestino che dal circolo sistemico. È il sito primario per la clearance dell'endotossina batterica, e la sua produzione di citochine proinfiammatorie può provocare effetti a distanza, soprattutto a livello polmonare, il cui letto vascolare è il primo a ricevere i suoi effluenti. Il fegato è anche fortemente implicato nella produzione di proteine di fase acuta. Nonostante tutto, verosimilmente a causa della sua regolare esposizione ai prodotti microbici, il fegato sembra notevolmente ben protetto dagli insulti settici acuti. Questo potrebbe essere correlato ai suoi alti livelli di antiossidanti e alla sua elevata capacità di riserva funzionale. Ne deriva che le caratteristiche cliniche della disfunzione epatica generalmente insorgono più tardivamente in corso di sepsi e, se presenti, sono predittive di un peggiore outcome.⁶⁶

Rene

Mentre l'insufficienza renale acuta indotta da sepsi era precedentemente considerata una patologia emodinamica indotta da ischemia, una ricerca abbastanza recente suggerisce la possibile importanza di altre eziologie, come l'infiammazione, meccanismi cellulari e alterazioni coagulative.⁶⁷ Questi concetti si adattano bene alla tipica scarsità di anomalie istologiche riscontrate in studi biotici, e con la scoperta che la perfusione renale, almeno globalmente, è generalmente adeguata o persino aumentata.⁶⁸ Infatti la produzione locale di NO è aumentata, e questo risulta in un aumentato del flusso ematico renale,

particolarmente a livello della midollare.⁶⁹ Il rene può essere particolarmente vulnerabile al danno indotto da citochine. Le citochine proinfiammatorie possono essere prodotte dalle cellule mesangiali, tubulari ed endoteliali renali. Anche i ROS sono generati entro i reni e possono contribuire al danno ossidativo. Sono state descritte anche una disfunzione della barriera epiteliale e dell'endotelio. Il significato della morte delle cellule renali (necrosi e apoptosi) nella sepsi non è molto chiaro. L'attivazione della cascata coagulativa, con la conseguente deposizione di fibrina, può inoltre giocare un ruolo nell'induzione del danno renale.

Cuore

Una riduzione della funzione miocardica di tipo sisto-diastolico biventricolare viene descritta durante la sepsi, anche in pazienti con elevata gittata cardiaca. Normalmente viene descritta una dilatazione biventricolare e una ridotta frazione di eiezione; queste alterazioni sono in realtà prevalenti nei pazienti sopravvissuti e tipicamente si risolvono dopo 7-14 giorni.⁷⁰ La causa della disfunzione miocardica indotta dalla sepsi era tradizionalmente considerata come correlata all'ipoperfusione, ma quest'ipotesi è ora ampiamente respinta. Ad ogni modo, come evidenziato dagli elevati livelli di troponina circolante, si verifica un danno dei cardiomiociti, sebbene probabilmente esso non sia di natura ischemica.⁷¹ Sono stati inoltre descritti dei fattori circolanti miocardio-depressori.⁷² Tra in candidati si ha il TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6, il lisozima C, il DNA ed RNA batterico, e il NO. A livello cellulare, le alterazioni nella fisiologia del calcio⁷³, e la sovrapproduzione di NO⁷⁴ sono due potenziali e non esclusivi meccanismi di depressione miocardica. Nonostante un chiaro aumento nell'apoptosi dei cardiomiociti non sia stato riconosciuto, segnali proapoptotici potrebbero giocare un ruolo nella depressione miocardica.⁷⁵

2.5. Gestione della sepsi

La Surviving Sepsis Campaign, ha recentemente pubblicato la terza versione delle linee guida per la gestione della sepsi severa e dello shock settico.⁷⁶ Gli

elementi più importanti delle suddette linee guida sono organizzati in due protocolli di cure: quello iniziale deve essere completato entro 6 ore dalla presentazione del paziente, mentre l'altro deve essere gestito in terapia intensiva. L'applicazione di questi protocolli è associata ad un migliore outcome. Lo scopo delle misure intraprese inizialmente è quello di provvedere alla rianimazione cardiorespiratoria e mitigare le minacce precoci di un'infezione incontrollata. La terapia richiede l'uso di fluidi e vasopressori, in associazione all'ossigenoterapia e alla ventilazione meccanica, se richiesto. Gli esatti elementi necessari per una terapia ottimale, quali la scelta e l'ammontare dei fluidi e l'uso di agenti vasoattivi aggiuntivi, restano oggetto di dibattiti e di studi clinici.

Infatti, a causa della paura di un'eccessiva vasocostrizione, molti sostengono che l'uso di agenti vasopressori, come le catecolamine, possa potenziare l'ipoperfusione d'organo, contribuendo ad un aumento della mortalità.⁷⁷ Inoltre esse potrebbero perturbare il quadro metabolico, accentuando l'insulino-resistenza e aumentando la lipolisi⁷⁸, potenziando gli squilibri già visti a proposito della patogenesi della disfunzione d'organo.

È stato comunque proposto un approccio standardizzato per garantire una gestione rapida ed efficace della sepsi. Per quanto riguarda la gestione dell'infezione, si parte dalla formulazione di una diagnosi di probabilità, si ottengono delle colture, senza però rimandare la somministrazione di una terapia antibiotica di tipo empirico e ad ampio spettro e l'eventuale controllo della sorgente d'infezione (es. drenaggio di ascessi).

Dopo le prime sei ore, l'attenzione deve essere focalizzata al monitoraggio e al supporto della funzionalità d'organo, all'evitare complicanze e, se possibile, alla ottimizzazione della terapia, in particolare di quella antimicrobica, in modo tale da evitare la selezione di ceppi resistenti, minimizzare la tossicità dei farmaci e ridurre i costi.

La sola terapia immunomodulatoria indicata è un breve ciclo di idrocortisone (da 200 a 300 mg al giorno per almeno 7 giorni o finché il supporto vasopressorio non sia più richiesto) per pazienti con shock settico refrattario. Questa raccomandazione è però ancora oggetto di dibattito.

2.5.1. Rianimazione iniziale

La Rianimazione di un malato in sepsi severa o in ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi (ipotensione o acidosi lattica con lattatemia ≥ 4 mmol/L) dovrebbe iniziare immediatamente dopo l'identificazione della sindrome, e non dovrebbe essere ritardata dall'attesa del ricovero del paziente in Terapia Intensiva.⁷⁶ Durante le prime 6 ore gli obiettivi della rianimazione dovrebbero includere i seguenti punti:

- a) Una pressione venosa centrale (PVC) di 8-12 mm Hg
- b) Una pressione arteriosa media (MAP) $>$ di 65 mm Hg
- c) Una diuresi oraria > 0.5 ml/Kg/h-1
- d) Una saturazione del sangue nella vena cava superiore (ScVO₂) o saturazione venosa mista d'ossigeno (SvO₂) $> 70\%$ o 65% rispettivamente.⁷⁶

La "Early Goal Directed Therapy" (EGDT), ossia la terapia precoce diretta al raggiungimento degli obiettivi suddetti, si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti ricoverati con shock settico. Infatti, si è avuta una diminuzione del 15.9% della mortalità ospedaliera a 28 giorni di distanza dal ricovero del paziente.⁷⁹

L'uso del monitoraggio della pressione venosa centrale (PVC) e della saturazione venosa è raccomandato come target per la rianimazione. Sebbene ci siano delle limitazioni nell'uso della PVC come marker di volume intravascolare e di risposta ai liquidi, una bassa PVC può essere ben correlata con una buona risposta al carico di fluidi.⁷⁶

Se non si raggiungesse una SvO₂ $> 70\%$ o una ScVO₂ $> 65\%$ entro le prime 6 h, in presenza di ipoperfusione tissutale persistente, si dovrebbe somministrare la dobutamina (fino ad un massimo di 20 µg/kg/min) o trasfondere emazie concentrate per ottenere un ematocrito $\geq 30\%$.

Esistono inoltre delle categorie di pazienti in cui il target di PVC da raggiungere è maggiore (12-15 mmHg), tenendo conto delle difficoltà al riempimento:

- pazienti ventilati meccanicamente
- pazienti con una preesistente riduzione della compliance ventricolare

- pazienti che presentino un'aumentata pressione endo-addominale, misurata in maniera indiretta attraverso il catetere vescicale (ad esempio in caso di sepsi intra-addominali).⁷⁶

Un altro parametro fisiologico da monitorare è rappresentato dalla frequenza cardiaca. È noto infatti che il paziente settico può presentare tachicardia, che ha cause multifattoriali. Tuttavia, la diminuzione della frequenza cardiaca in seguito alla fluidoterapia è un buon marker dell'adeguatezza del riempimento volemico.⁷⁶

2.5.2. Gestione dell'infezione

Prelievi colturali appropriati

Le colture necessarie dovrebbero essere raccolte sempre prima dell'inizio della terapia antibiotica, a meno che questo non causi un ritardo significativo (>45 minuti) nell'inizio della stessa.⁷⁶ Questo è valido sia per le colture ematiche, che per quelle eseguite in altre sedi, quali le urine, il liquido cefalo-rachidiano, le ferite chirurgiche o traumatiche, le secrezioni bronchiali, o altri fluidi corporei. Per facilitare l'identificazione degli organismi che hanno causato l'infezione, dovrebbero essere eseguite almeno due emocolture, ed in particolare, una attraverso una via per-cutanea ed una attraverso ciascuno dei cateteri vascolari, a meno che il catetere non sia stato introdotto recentemente (< 48 ore).⁷⁶ Ottenere delle emocolture sia dal sangue periferico che attraverso i lumi dei cateteri vascolari rappresenta un'importante strategia terapeutica. Infatti, se lo stesso organismo fosse presente in entrambe le colture, la probabilità che esso sia la causa della sepsi severa è significativamente aumentata. Inoltre, se la coltura prelevata attraverso il lume del catetere vascolare fosse positiva, molto più rapidamente della coltura del sangue periferico (per esempio > 2 ore), si potrebbe concludere che il catetere è la sorgente dell'infezione.

Le colture delle secrezioni bronchiali sono spesso raccomandate per la diagnosi di polmonite associata al ventilatore, ma il loro valore diagnostico rimane poco chiaro.⁸⁰ Anche una anamnesi focalizzata può dare informazioni circa i potenziali fattori di rischio per infezione e i probabili patogeni in specifici siti tissutali.

In un futuro vicino, metodiche diagnostiche rapide, non basate sulle colture (reazione a catena polimerasi, spettroscopia di massa, microarrays) potrebbero essere di ausilio per una più rapida identificazione dei patogeni, nei casi in cui essi siano difficili da isolare o sia già stata iniziata una terapia antibiotica empirica prima di prelevare i campioni.

Secondo alcune ricerche⁸¹⁻⁸⁶ il dosaggio dell' 1,3 β -d-glucano, del mannano e degli anticorpi anti-mannano, è indicato qualora una candidiasi invasiva entri nella diagnosi differenziale, ma anche per questo sono richiesti ulteriori studi.⁷⁶

Ruolo dei biomarkers di sepsi

Lo sviluppo della sepsi cambia l'espressione e l'attività di migliaia di mediatori endogeni di infiammazione, coagulazione, e metabolismo intermedio. Essi potrebbero giocare un importante ruolo nello screening, diagnosi precoce, stratificazione del rischio, valutazione clinica, e prognosi della sepsi.⁸⁷

Diversi studi hanno identificato i potenziali biomarcatori di sepsi. Tuttavia, i risultati delle misurazioni di marcatori singoli sono poco soddisfacenti nella pratica clinica. Inoltre, per molti essi, sono necessari ulteriori studi che ne dimostrino la validità.

A causa di queste limitazioni, sono stati introdotti approcci combinati che prendono in considerazione diversi biomarcatori, così come sistemi di scoring, che utilizzano sia parametri clinici che parametri laboratoristici. Ad esempio, nel 2003, fu introdotto l'“Infection Probability Score”(IPS, vedi tabella 2) per valutare la probabilità di infezione in pazienti critici. Esso include la temperatura corporea, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la conta leucocitaria, la PCR, e il Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

Teoricamente, marcatori multipli combinati possono migliorare il valore diagnostico e prognostico, in quanto la sepsi comprende multiple risposte immunitarie con una grande variabilità di citochine e altri elementi. Tuttavia, quali e quante combinazioni di biomarcatori siano più informative non è ancora stato stabilito.

Tabella 2. IPS score

	0	1	2	3	6	8	12
Temperatura corporea, °C	≤37.5		>37.5				
Frequenza cardiaca, bpm	≤80					81-140	>140
Frequenza respiratoria, atti/min	≤25	>25					
Conta leucocitaria, x 10 ³ /mm ³	5-12	>12		<5			
PCR, mg/dL	≤6				>6		
SOFA score	≤5		>5				

Marcatori di risposta precoce

- a) *Citochine e chemochine*: TNF- α , IL-1 β , and IL-6 sono citochine secrete nel contesto dell'iniziale risposta immunitaria innata a un'infezione o a un danno. Tali citochine proinfiammatorie contribuiscono all'insorgenza di febbre, attivano le cellule endoteliali, attraggono i polimorfonucleati ed entrano in circolo. È ormai noto che il loro livello ematico aumenta nei pazienti settici, ma questo succede anche in seguito a traumi, interventi chirurgici, stroke e malattie autoimmuni. Pertanto, data la loro scarsa specificità ed incapacità nel distinguere infezione e infiammazione, il loro uso per la diagnosi di sepsi è poco indicato. Tuttavia, i livelli di TNF- α e IL-6 sembrerebbero essere correlati al danno d'organo e alla mortalità. Ciò li renderebbe dei potenziali e utili indicatori prognostici.⁸⁸ Uno studio preliminare sull'uso di un anticorpo policlonale anti-TNF (CytoFab) non ha però dimostrato differenze nella mortalità a 28 giorni.⁸⁹ Questo potrebbe essere spiegato con la breve emivita e il più precoce picco di concentrazione delle citochine proinfiammatorie rispetto agli altri biomarkers. I livelli di IL-1 β non sono elevati allo stesso modo del TNF. Dunque, né il TNF, né l'IL-1 β si sono dimostrati utili come principali marcatori di sepsi. Recenti studi hanno dimostrato che la misura combinata di diverse citochine correla bene con la gravità della malattia e con la prognosi.^{90, 91}

- b) *LPS-binding protein (LBP)*: polipeptide principalmente sintetizzato nel fegato, complessandosi con il LPS, ha una duplice azione: a bassi livelli amplifica la via di trasduzione del segnale, mentre ad alti livelli la inibisce. I livelli di LBP aumentano di diverse volte nella sepsi, ma, come quelli di LPS, sono influenzati dalla somministrazione di antibiotici e generalmente non correlano con il decorso clinico della malattia. Per questo, il suo uso come marcatore di sepsi è piuttosto limitato.⁸⁷

Marcatori di risposta tardiva

Esistono due mediatori infiammatori, conosciuti come HMGB1 (high mobility group box 1) e MIF (macrophage migration inhibitory factor), che sono importanti nelle fasi tardive di un'infezione grave.

- a) *HMGB1*: è una proteina citoplasmatica e nucleare normalmente indosabile. È rilasciata dai monociti attivati o dai tessuti necrotici durante un'infezione o un danno, e raggiunge un livello rilevabile dopo 8-12 ore e un plateau dopo 18-32 ore. La sua concentrazione plasmatica è aumentata in pazienti con sepsi severa e shock settico ed è correlata con il grado di disfunzione d'organo.⁹²
- b) *MIF*: normalmente circola a bassi livelli, e aumenta in caso di infezione. Livelli molto elevati sono stati riscontrati in pazienti con sepsi severa e shock settico.⁸⁷ Uno studio recente ha concluso che elevati livelli di MIF sono utili come indicatori precoci di prognosi infausta.⁹³

Questi risultati implicano il potenziale utilizzo di questi due marcatori come indicatori prognostici di sepsi.

Proteina C reattiva

La proteina C reattiva (PCR) è un vecchio biomarcatore usato comunemente nella pratica clinica. È un marker aspecifico di infiammazione che aumenta anche dopo interventi chirurgici, ustioni, infarto miocardico, e malattie reumatologiche. La sensibilità e specificità della PCR come marker di infezione batterica sono rispettivamente del 68-92% e del 40-67%. La sua bassa specificità e la conseguente incapacità di distinguere tra infezione batterica e cause non infettive di infiammazione

riducono il suo valore diagnostico. Tuttavia, la PCR sembra essere promettente per la valutazione della gravità della sepsi e per la prognosi. I suoi livelli plasmatici sono infatti correlati alla severità dell'infezione, ed è stato dimostrato che un rapido decremento sia correlato ad una buona risposta alla terapia antibiotica iniziale in pazienti settici⁹⁴. È quindi un utile biomarker per monitorare la risposta al trattamento.

Procalcitonina

È un precursore della calcitonina, un ormone che regola l'omeostasi calcica secreto dal tessuto tiroideo in soggetti sani. In condizioni infettive, la procalcitonina (PCT) è rilasciata da quasi tutti i tessuti, inclusi polmoni, fegato, reni, pancreas, milza, colon e tessuto adiposo. Nel 1993, la PCT fu per la prima volta descritta come marcatore i cui livelli si innalzavano in corso di infezioni batteriche.⁹⁵ Nel 2008 la PCT fu proposta come marker diagnostico aggiuntivo per differenziare le infezioni batteriche acute dagli altri stati infiammatori dall' American College of Critical Care Medicine e dall' Infectious Diseases Society of America.⁹⁶ In un articolo di revisione e in una meta analisi è stato dimostrato che la PCT, rispetto alla PCR è più specifica per la diagnosi di infezioni batteriche tra i pazienti ospedalizzati.⁹⁷ Il cut-off per la diagnosi di sepsi non è ancora stato stabilito. I valori di PCT necessitano di essere ulteriormente valutati in relazione ai differenti siti di infezione, ospiti e patogeni. Un'altra recente meta-analisi ha dimostrato che la PCT è un marcatore utile per la diagnosi precoce di sepsi in pazienti critici, con una sensibilità del 77% e una specificità del 79%.⁹⁸ I livelli di PCT sono elevati anche dopo interventi chirurgici, shock cardiogeno, shock termico, malattia acuta da rigetto e immunoterapie come trasfusioni di granulociti, il che può limitare la sua utilità come marcatore di sepsi. La PCT è stata utilizzata anche come marker per la gestione della terapia antibiotica, in modo da ridurre l'uso inappropriato di antibiotici.⁹⁹ Tuttavia, molti esperti raccomandano che il processo decisionale PCT-guidato dovrebbe essere un metodo aggiuntivo, tenendo sempre in considerazione il decorso clinico del paziente.

Lattati

I livelli di lattati sierici possono riflettere l'ipoperfusione tissutale e il metabolismo anaerobico nella sepsi grave e nello shock settico. A livello cellulare, la produzione di energia dipende dal metabolismo del glucosio e dell'ossigeno. La glicolisi converte il glucosio a piruvato e produce 2 molecole di ATP. Il piruvato allora entra nel ciclo di Krebs, che produce più ATP. Tuttavia, in condizioni di ipossia, il piruvato è convertito a lattato. Molti studi hanno dimostrato che elevati livelli di lattati sono correlati alla mortalità in pazienti con sepsi. Recentemente è stata pubblicata una revisione che ha confermato l'utilità del monitoraggio seriale del lattato sierico e il suo valore come marker predittivo di mortalità intraospedaliera.¹⁰⁰ Pertanto lo screening e il monitoraggio dei lattati può essere un prezioso strumento per la stratificazione del rischio e per predire l'outcome della sepsi.

Proadrenomedullina (proADM)

La Proadrenomedullina (proADM), come la PCT, è una specie di "ormochina" che racchiude il comportamento citochino-simile degli ormoni durante l'infiammazione e le infezioni. L'adrenomedullina (ADM) è un peptide di 52 aminoacidi prodotto dalla midollare del surrene. Essa è prodotta durante stress fisiologici e ha diverse funzioni, tra cui la vasodilatazione, ed effetti antiinfiammatori e antimicrobici. La sua concentrazione plasmatica ed espressione genica aumenta in pazienti con sepsi.¹⁰¹ Tuttavia, l'ADM è rapidamente eliminata dalla circolazione, per cui la sua misurazione è inaffidabile. Per questo motivo è stata studiata la quantificazione sierica di un frammento medio-regionale della proadrenomedullina (proADM). Recenti studi clinici che i suoi livelli sono significativamente maggiori in pazienti con sepsi rispetto ai pazienti con SIRS.¹⁰² Inoltre, essa è responsabile dell'ipotensione associata alla sepsi grave, che è stata proposta come un buon marcatore per la valutazione del rischio e la prognosi della sepsi.¹⁰² Se ulteriori studi supportassero il valore predittivo della proADM, essa potrebbe essere

utile sia come marker prognostico che come marker diagnostico per le fasi precoci di infezioni localizzate.

Markers di superficie cellulare e recettori solubili

- 1) *CD64*: è una glicoproteina di membrana la cui espressione aumenta in pazienti con infezioni batteriche, dopo alcune ore dall'attivazione dell'immunità innata. Pertanto la sua espressione può riflettere stadi molto precoci di infezione e aiutare sia a fare una diagnosi precoce che a predire la prognosi. Icardi et al. hanno suggerito che l'indice di CD64 possa essere predittivo di colture batteriche positive e un test utile per la gestione della sepsi e di altre infezioni batteriche importanti.¹⁰³
- 2) *CD14*: un'altra proteina di membrana che aiuta i TLR sulla superficie dei macrofagi nel riconoscimento dell'endotossina, insieme all'LBP. Recentemente vi è stato un certo interesse nel misurare la forma solubile di questa proteina, come marcatore di sepsi. Si è visto che i livelli di sCD14 sono comparabili a quelli della PCT per la diagnosi di infezione batterica¹⁰⁴ e sono correlati con il grado di severità della sepsi.¹⁰⁵
- 3) *Recettore solubile triggering espresso dalle cellule mieloidi-1 (sTREM-1)*: è una forma solubile del TREM-1, un recettore espresso sulla superficie delle cellule mieloidi, come i polimorfonucleati, i monociti maturi e i macrofagi. La sua espressione aumenta nelle infezioni fungine o batteriche. Uno studio prospettico di Gibot et al. suggerisce che la sensibilità e la specificità del sTREM-1 per la diagnosi di sepsi siano comparabili a quella della PCR e della PCT.^{106,}
107
- 4) *Recettore solubile dell'urochinasi attivatore del plasminogeno (uPAR)*: è un recettore espresso su molti leucociti. uPAR è coinvolto in diverse funzioni immunologiche come l'adesione, la differenziazione, la proliferazione, la neoangiogenesi e la migrazione cellulare. Durante i processi infiammatori, esso è clivato dalla superficie cellulare dalle proteasi e rilasciato come uPAR solubile

(suPAR). Quest'ultimo è misurabile nel sangue e nei fluidi corporei incluse le urine, il liquido cerebro-spinale, il liquido di lavaggio bronchiale e la saliva. I livelli plasmatici di suPAR riflettono l'attivazione immunitaria in risposta a un'infezione batterica o virale, ai tumori, alle ustioni e alle malattie reumatiche; essi, inoltre, sono significativamente maggiori in pazienti con sepsi rispetto ai controlli.¹⁰⁸ Tuttavia, studi più recenti hanno dimostrato il suo minore valore diagnostico per sepsi rispetto alla PCR e alla PCT;¹⁰⁹ mentre il suo valore prognostico, secondo una recente revisione pubblicata sembra essere superiore agli altri biomarcatori.¹¹⁰ Complessivamente, esso potrebbe quindi risultare un buon predittore di mortalità, piuttosto che essere utile come marcatore diagnostico.

Angiopietina

L'angiopietina-1 e -2 sono fattori di crescita vascolari che giocano ruoli opposti durante la sepsi. L'angiopietina-1 stabilizza l'endotelio, mentre l'angiopietina-2 facilita la perdita dell'integrità endoteliale e le dispersioni vascolari. Quest'ultima gioca un ruolo cruciale nell'induzione dell'infiammazione. Elevati livelli di angiopietina-2 circolante sono associati alla sepsi con disfunzione multiorgano, e ciò è indicativo di un danno all'integrità endoteliale.⁸⁷

Diagnosi e controllo della sorgente infettiva

La diagnosi della specifica sede anatomica del processo infettivo è indispensabile per il controllo tempestivo dell'infezione; ad esempio, fascite necrotizzante, peritonite diffusa, colangite, infarto intestinale, devono essere diagnosticati od esclusi il più rapidamente possibile, entro le prime 6 ore dalla diagnosi di sepsi severa e shock settico.⁷⁶

La diagnostica per immagini (Rx torace, TC, RMN, scintigrafia con leucociti marcati) deve essere avviata prontamente allo scopo di confermare la sorgente potenziale di infezione. Tuttavia, alcuni pazienti possono essere così instabili da impedire l'esecuzione di alcune procedure invasive o il trasporto al di fuori

dell'unità di terapia intensiva: in questi casi è d'obbligo la valutazione del rapporto rischio – beneficio, e l'utilizzo di metodiche ultrasonore eseguite al letto del paziente, come l'ecografia addominale, può essere di grande utilità.⁷⁶

Da ogni sede infettiva identificata ed accessibile devono essere prelevati dei campioni colturali.

Inoltre, è fortemente raccomandato che tutti i pazienti che si presentano con sepsi severa e shock settico siano valutati per la presenza di un focus infettivo suscettibile di trattamento specifico, ad esempio:

- Drenaggio chirurgico di un ascesso addominale, di un empiema toracico, di un artrite settica.
- Revisione ed asportazione chirurgica di un tessuto necrotico infetto (in caso di pielonefrite, colangite, pancreatite necrotica con sovra infezione, mediastinite, infarto intestinale)
- Rimozione di qualsiasi device potenzialmente infetto (catetere vascolare infetto, catetere vescicale, infezione di dispositivo intrauterino infetto).
- Controllo definitivo di qualsiasi sorgente di possibile contaminazione microbiologica (resezione intestinale in caso di diverticolite, colecistectomia in caso di colecistite gangrenosa, amputazione in caso di miosite necrotizzante da *Clostridium*).

Se l'intervento chirurgico definitivo non è possibile o controindicato, il controllo della sorgente infettiva richiede almeno l'applicazione di misure meno invasive, come ad esempio il drenaggio percutaneo di un ascesso o il drenaggio endoscopico dell'albero biliare.

Se si sospetta l'infezione di un device intravascolare, esso deve essere prontamente rimosso, dopo aver stabilito un altro nuovo accesso.⁷⁶

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica endovenosa dovrebbe essere iniziata entro la prima ora dal riconoscimento della sepsi grave o shock settico, e dopo il prelievo delle appropriate colture. Essa è inizialmente empirica, deve includere uno o più

farmaci attivi contro i possibili patogeni (batterici o fungini) e deve essere in grado di penetrare efficacemente i presunti focolai di sepsi.

La scelta degli antibiotici dipende da complesse problematiche legate: all'anamnesi del paziente (incluse eventuali intolleranze a farmaci), alle comorbidità, alla sindrome clinica ed al tipo di resistenze possedute dai microrganismi presenti nella comunità, nell'ospedale od in altre strutture sanitarie. Il regime terapeutico scelto dovrebbe mirare ad uno spettro abbastanza ampio di patogeni, seguendo i suddetti criteri, e agendo su tutti i micro-organismi possibili, poiché il margine d'errore ammissibile nel trattamento dei pazienti critici è molto piccolo. La terapia empirica ad ampio spettro deve essere proseguita finché il microrganismo responsabile e la sua suscettibilità agli antibiotici non siano stati definiti.⁷⁶

Al momento della diagnosi eziologica, la riduzione del numero degli antibiotici ed il restringimento dello spettro della terapia antibiotica, rappresentano una strategia importante da attuare al fine di limitare lo sviluppo di patogeni resistenti ed a controllare i costi (terapia mirata).

La durata del trattamento dovrebbe essere in media di 7-10 giorni e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato.⁷⁶

2.5.3. Trattamenti di emoperfusione extracorporea

La terapia antibiotica è fondamentale, ma non può invertire l'andamento della cascata fisiopatologica della sepsi iniziata dall'attivazione di macrofagi e polimorfonucleati da parte dell'LPS. Per questo sono stati ideati dei procedimenti depurativi in grado di eliminare i mediatori di questa cascata.

Poiché alcuni studi hanno dimostrato la capacità di rimuovere i picchi di citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie con la terapia renale sostitutiva, sono state studiate delle tecniche depurative che fossero in grado di rimuovere in modo più efficiente le citochine e gli altri mediatori. A questo scopo sono state adottate nuove misure terapeutiche, come la Coupled Plasma Filtration-Adsorption (CPFA) e il Toraymyxin.

CPFA (Coupled Plasma Filtration-Adsorption)

È una tecnica depurativa che rimuove in maniera non selettiva le citochine. Si tratta di un sistema di depurazione extracorporea doppio, che associa alla emofiltrazione e allo scambio diffusivo-convettivo, l'adsorbimento su cartuccia. Il procedimento consiste nel far passare il sangue da un plasmafiltro che separa la componente ematica da quella plasmatica, la quale passa attraverso una cartuccia di resina sintetica idrofobica (dove si verifica l'adsorbimento di numerosi mediatori dell'infiammazione). Poi le due componenti si ricongiungono, e il tutto passa attraverso un emofiltro che provvede alla depurazione per convenzione, al bilancio idrico e all'equilibrio acido-base. Il trattamento dura 8-10 ore, dopodiché la cartuccia diviene satura. Alcune tra le molecole adsorbite sono: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF. Questa metodica è in grado di ridurre i picchi citochinici sia in senso pro-infiammatorio che anti- infiammatorio, permettendo quindi una sorta di immuno-modulazione, con una significativa attenuazione della risposta di fase acuta e un ripristino dell'equilibrio del sistema immunitario. In generale si associa ad un miglioramento dell'emodinamica, con un aumento della sopravvivenza.^{111, 112}

Toraymyxin

È una tecnica di emoperfusione extracorporea associata a una particolare cartuccia, Toraymyxin, costituita da fibre di polistirene a cui è legato in maniera covalente un antibiotico, la Polimixina B, che lega in maniera altamente specifica l'LPS. Consente quindi di depurare il sangue dall'endotossina, uno dei principali trigger della cascata infiammatoria, per cui è essenziale il suo utilizzo precoce. Oltre a inattivare l'endotossina, sequestra anche i monociti e i polimorfonucleati attivati con una riduzione dei vari mediatori della risposta immune e con un effetto di immuno-omeostasi, che si associa ad un miglioramento dei parametri vitali e ad un aumento del tasso di sopravvivenza. Un trattamento con Toraymyxin ha una durata di 2 ore e può essere ripetuto una seconda volta dopo 24 ore.

L'uso del Toraymyxin è indicato in pazienti con endotossinemia o sospetta infezione da batteri Gram-negativi che soddisfano i criteri della SIRS e hanno uno shock settico che necessita dell'infusione di vasopressori.¹¹³

L'endotossinemia può essere misurata mediante un test rapido, l'Endotoxin Activity Assay (EAA), che permette di valutare, in meno di un'ora, l'attività endotossinica (EA) su campioni di sangue intero.¹¹⁴ La EA viene misurata mediante chemiluminescenza, e può avere un valore compreso tra 0 e 1. Per valori di EA<0,4 è esclusa la presenza di infezione da batteri Gram-, una EA tra 0,4 e 0,59 impone l'osservazione del paziente per 24 ore, mentre a valori di EA>0,6 corrispondono le concentrazioni di LPS che possono indurre lo shock settico.¹¹⁵ Poiché il trattamento con il Toraymyxin deve essere iniziato in tempi rapidi, l'EAA si è mostrato un elemento utile e affidabile per stratificare i pazienti in base al rischio di sviluppare sepsi.

Infatti, la tempistica di utilizzo di questo trattamento è importante per sfruttare al meglio la capacità di bloccare l'attivazione della cascata infiammatoria, per cui è preferibile effettuare il trattamento entro 24 ore dalla diagnosi di shock o dal trattamento del sito di infezione.

I risultati clinici¹¹³ hanno mostrato che il Toraymyxin:

1. Contribuisce a stabilizzare l'emodinamica attraverso l'incremento della pressione media arteriosa e la contestuale riduzione della necessità del supporto di farmaci vasopressori.
2. Accelera il recupero del danno d'organo, con effetti benefici sulla funzionalità polmonare (aumento del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), e con un miglioramento del "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) score e dell'"Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II" (APACHE II) score (vedi tabelle 3 e 4) con una riduzione del tempo di permanenza in terapia intensiva.
3. Riduce la mortalità, con aumento significativo della sopravvivenza.

Il Toraymyxin non agisce solo eliminando le endotossine circolanti, ma sequestra anche i monociti e i polimorfonucleati attivati e altre molecole che hanno un ruolo nella patogenesi dello shock settico, in modo da invertire il flusso della

“cascata settica”. Il trattamento controbilancia quindi lo squilibrio microcircolatorio ristabilendo un valido stato redox, con ripresa di un corretto processo respiratorio cellulare e riduzione delle anomalie di perfusione di organi e apparati.¹¹³

Tabella 3. SOFA score

Score	1	2	3	4
SNC	13-14	10-12	6-9	<6
GCS				
RESPIRATORIO	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
Pa/FiO ₂ (mmHg)				
CARDIOVASCOLARE	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 o Dobutamina	Dopamina>5 o Adrenalina<0,1 o Noradrenalina<0,1	Dopamina>15 o Adrenalina>0,1 o Noradrenalina>0,1
Ipotensione				
COAGULAZIONE	< 150	<100	<50	<20
Piastrine(x10 ³ /mm ³)				
FEGATO	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Bilirubina(mg/dL)				
RENALE	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o	> 5,0
Creatinina(mg/dL) o Diuresi			< 500 ml/24h	< 200 ml/24 h

Tabella 4. APACHE II score

Acute Physiology Score (APS) <i>somma del punteggio delle varianti fisiologiche</i>									
Variabili	Range di valori normali alti				Valori normale	Range di valori normali bassi			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura °C	➤ 41	39-40,9		38,5-39,9	36,0-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
PA media mmHg	➤ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		< 49
FC min	➤ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
FR min	➤ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Ossigenazione se FiO ₂ >0,5 registrare (A-a) O ₂ Gradient Se FiO ₂ <0,5 registrare PaO ₂	➤ 500	350-499	200-349		<200 PaO ₂ >70	PaO ₂ 61-70		PaO ₂ 55-60	PaO ₂ <55
PH arterioso (EGA)	➤ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Se non EGA Bicarbonato sierico (mMol/L)	➤ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Na Plasmatico (mMol/L)	➤ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
K Plasmatico (mMol/L)	➤ 7	6-6,9		5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina sierica (mg/dl) doppio punteggio se insufficienza renale acuta	➤ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ematocrito %	➤ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Gb (10 ² /mm ³)	➤ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Sistema neurologico	Sottrarre 15 Dal Glasgow Coma Scale
---------------------	-------------------------------------

Age Points					
Età	< 44	45-54	55-64	65-74	➤ 75
Punteggio	0	2	3	5	6

Chronic Healt Points (CHP)	
Assegnare il punteggio se il paziente ha un'anamnesi di insufficienza d'organo o immunocompromissione. Aggiungere 5 punti se ricovero in emergenza, 2 punti se ricovero elettivo	
Fegato	Documentazione biotica di cirrosi epatica e ipertensione portale; episodi pregressi sanguinamenti superiori dovuti all'ipertensione portale; precedenti episodi di insufficienza epatica, encefalopatia, coma
Apparato Cardiovascolare	New York Heart Association Class IV (per esempio sintomi di angina o insufficienza cardiaca a riposo sotto sforzo minimo)
Apparato Respiratorio	BPCO, malattia vascolare determinante severa restrizione dell'esercizio fisico ; documentazione di ipossio e/o ipercapnie croniche.
Rene	Terapia dialitica cronica
Sistema Immunitario	Anamnesi di terapia immunosoppressiva, chemioterapia, radioterapia, trattamento cronico con steroidi oppure diagnosi di leucemia, linfoma AIDS

2.5.4. La terapia con fluidi

Nei pazienti con sepsi severa e shock settico, il grado di deficit del volume intravascolare è molto variabile, imprevedibile e difficilmente misurabile.

La venodilatazione e l'aumentata permeabilità capillare fanno sì che la maggior parte dei pazienti richiedono una fluidoterapia aggressiva continua per almeno le prime 24 ore di trattamento. I cristalloidi rappresentano la terapia iniziale di scelta. Infatti, l'assenza di chiari benefici dopo la somministrazione di soluzioni colloidali rispetto a quella di cristalloidi, sommata ai maggiori costi delle prime, supportano l'elevato grado di raccomandazione per l'uso di cristalloidi.⁷⁶ L'albumina si dovrebbe usare in quei pazienti che richiedono un'elevata quantità di cristalloidi.⁷⁶ Infatti, avendo questi ultimi un maggior volume di distribuzione rispetto ai colloidali, è richiesta una maggior quantità di liquidi per ottenere gli stessi risultati emodinamici, ma con il risultato di un maggior rischio di edema interstiziale.

La fluidoterapia iniziale deve essere eseguita con la tecnica del "fluid challenge": essa va distinta dalla semplice infusione continua di liquidi; si tratta di una tecnica nella quale una grande quantità di liquidi viene somministrata in un limitato periodo di tempo, con attento monitoraggio per valutare la risposta del paziente ed evitare lo sviluppo di edema polmonare. In pazienti con sospetta ipovolemia e ipoperfusione tissutale sepsi-correlata, bisognerebbe iniziare con un minimo di 30 mL/kg di cristalloidi.⁷⁶ La somministrazione di fluidi andrebbe

continuata fino a che non vi sia un miglioramento emodinamico (basato generalmente sulla valutazione di parametri come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e la diuresi). Nell'ultima decade sono stati introdotti dei test dinamici per valutare la responsività del paziente alla terapia con fluidi; uno di questi è rappresentato dal monitoraggio delle variazioni della gittata sistolica durante la ventilazione meccanica, o dopo il sollevamento passivo dell'arto inferiore in pazienti in respirazione spontanea. La gittata sistolica viene misurata continuamente e in tempo reale attraverso tecniche minimamente invasive o non invasive, quali metodiche Doppler, la pulse contour analysis, e la bioreattanza.¹¹⁶

2.5.5. Vasopressori

La terapia con vasopressori è richiesta per sostenere i parametri vitali e mantenere la perfusione laddove vi sia un'ipotensione tale da mettere a rischio la vita, anche quando l'ipovolemia non sia stata ancora risolta. Infatti, sotto una certa soglia di pressione arteriosa media (MAP), l'autoregolazione di alcuni letti vascolari può essere persa e la perfusione può diventare direttamente proporzionale alla pressione. Quindi, alcuni pazienti possono richiedere una terapia con vasopressori per raggiungere una minima pressione di perfusione e mantenere un flusso adeguato.

Il target iniziale di MAP è 65 mmHg e la noradrenalina è la prima scelta.⁷⁶ La noradrenalina aumenta la MAP grazie ai suoi effetti vasocostrittori, con piccole variazioni della frequenza cardiaca e un minor aumento della gittata sistolica. Attualmente, nelle linee guida, non vi è alcuna indicazione, neppure di massima, sui dosaggi da utilizzare.

In caso di necessità di un farmaco aggiuntivo o per ridurre le dosi di noradrenalina, si possono utilizzare l'adrenalina e la vasopressina. Quest'ultima si usa alla dose di 0.03 U/min, ma in Italia non è disponibile. In pazienti selezionati è possibile usare la dopamina come agente vasopressore alternativo alla noradrenalina: essa, somministrata a dosaggi superiori a 5 µg/kg/min, agendo sui recettori α - e β -adrenergici, innalza la MAP e la gittata cardiaca, grazie ad un

aumento dello stroke volume e della frequenza cardiaca. La dopamina può essere particolarmente utile in pazienti con una funzione sistolica compromessa, ma ha un maggiore rischio aritmico. Inoltre, essa influenza l'asse ipotalamo ipofisario e può avere effetti immunosoppressivi.⁷⁶

2.5.6. Agenti Inotropi

È consigliata la somministrazione di dobutamina in infusione fino a 20 µg/kg/min da sola o in aggiunta ai vasopressori (se in uso), in presenza di: disfunzione miocardica, come suggerito da elevate pressioni di riempimento cardiaco e bassa gittata cardiaca, o segni di ipoperfusione, nonostante il raggiungimento di un adeguato volume intravascolare e di un'adequata MAP.⁷⁶

2.5.7. Corticosteroidi

La somministrazione intravenosa di idrocortisone deve essere presa in considerazione solo negli adulti affetti da shock settico che rimangono ipotensivi o poco responsivi alla rianimazione con fluidi e alla terapia con vasopressori. In tal caso, sono suggerite dosi di 200 mg al giorno. I corticosteroidi non dovrebbero essere somministrati nel trattamento della sepsi in assenza di shock. Non vi sono tuttavia controindicazioni a proseguire una terapia corticosteroidea in corso o all'utilizzo di steroidi nei pazienti con insufficienza corticosurrenalica. Inoltre, le linee guida non raccomandano l'uso del test di stimolazione con ACTH per identificare i pazienti che necessitino di tale terapia.⁷⁶

2.5.8. Altre terapie di supporto nella sepsi grave

Trasfusioni

Una volta che l'ipoperfusione è stata risolta, e in assenza di ischemia miocardica, ipossiemia severa, emorragia acuta, cardiopatia ischemica, può essere indicata la trasfusione di emazie nel caso in cui la concentrazione di emoglobina sia <7 g/dL. Non è raccomandato l'uso di eritropoietina come trattamento specifico dell'anemia associata a sepsi grave. È indicata la somministrazione di piastrine a scopo profilattico quando la conta scende sotto i 10.000/mm³, in assenza di sanguinamento evidente, e quando la conta è sotto i 20.000/mm³, se il paziente

ha un rischio significativo di sanguinamento. In caso di sanguinamenti attivi, interventi chirurgici e procedure invasive, sono consigliate conte piastriniche maggiori.⁷⁶

Proteina C attivata ricombinante

La proteina C attivata umana ricombinante (rhAPC) fu approvata per l'uso in pazienti adulti in diversi paesi nel 2001, in seguito allo studio PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), che mostrò una significativa riduzione della mortalità con rhAPC rispetto al placebo.¹¹⁷ Le linee guida pubblicate successivamente ne raccomandavano l'uso in alcuni pazienti. Quando, nel 2011, sono stati pubblicati i risultati dello studio PROWESS SHOCK, essi mostravano assenza di benefici del farmaco in pazienti con shock settico, per cui l'rhAPC ha al momento un'indicazione clinica di classe III.⁷⁶

Ventilazione meccanica in pazienti con ARDS indotta dalla sepsi

L'uso di una ventilazione "protettiva" è un altro importante aspetto della gestione di questi pazienti. Il target di volume tidale è di 6 mL/kg in pazienti con ARDS indotta dalla sepsi. Infatti, volumi eccessivi, associati con la ripetitiva apertura e chiusura degli alveoli, possono essere causa di danno polmonare. Una PEEP deve essere applicata per evitare il collasso alveolare a fine espirazione. Generalmente si preferisce utilizzare strategie basate su più elevati livelli di PEEP per pazienti con ARDS moderata o severa. Nei pazienti con ipossiemia grave refrattaria possono dimostrarsi utili le manovre di reclutamento, ovvero manovre che hanno l'obiettivo di "riaprire" zone polmonari che viceversa non sarebbero raggiunte dalla ventilazione (ad esempio mantenendo per un breve periodo una elevata pressione continua delle vie aeree); in pazienti con un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$, si può trarre beneficio ponendo il paziente posizione prona. I pazienti ventilati meccanicamente devono essere mantenuti con la testa del letto inclinata di 30°-45° per limitare il rischio di aspirazione e per prevenire lo sviluppo di polmonite associata al ventilatore. La ventilazione non invasiva deve essere usata in quei casi di ARDS indotta da sepsi in cui i benefici siano stati accuratamente considerati e superino i rischi. Il paziente dovrà poi essere sottoposto a un

protocollo di svezzamento per passare alla respirazione spontanea quando siano soddisfatti i seguenti criteri: paziente vigile, emodinamicamente stabile ($\text{MAP} > 65 \text{ mmHg}$), richiesta di basse pressioni di ventilazione, e richiesta di una FiO_2 tale da poter essere garantita da una maschera facciale o dalle cannule nasali.⁷⁶

Sedazione, Analgesia, blocco neuromuscolare

Secondo le linee guida, è bene minimizzare la sedazione continua o intermittente in pazienti ventilati meccanicamente, ed evitare se possibile i bloccanti neuromuscolari nei pazienti senza ARDS per il rischio di un blocco neuromuscolare prolungato dopo la loro sospensione. Nei pazienti con ARDS sepsi-indotta precoce e con rapporto $\text{Pao}_2/\text{Fio}_2 < 150 \text{ mm Hg}$, si può attuare un breve ciclo non superiore alle 48 ore.⁷⁶

Controllo della glicemia

Un approccio standardizzato per la gestione della glicemia nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva con sepsi grave, inizia il trattamento con insulina quando la glicemia risulta per 2 volte consecutive $> 180 \text{ mg/dL}$. Questo approccio dovrebbe avere come target un limite massimo di glicemia $\leq 180 \text{ mg/dL}$ piuttosto che $\leq 110 \text{ mg/dL}$.⁷⁶

Terapia renale sostitutiva

La terapia sostitutiva renale continuativa e l'emodialisi intermittente sono equivalenti in pazienti con sepsi grave e insufficienza renale acuta, ma si preferisce utilizzare le terapie continuative per facilitare la gestione dei fluidi nei pazienti emodinamicamente instabili.⁷⁶

Profilassi dell'ulcera da stress

È consigliata la somministrazione di bloccanti del recettore H_2 o di inibitori di pompa protonica in pazienti con sepsi severa o shock settico che abbiano fattori di rischio per sanguinamento.⁷⁶

Profilassi della trombosi venosa profonda

Tutti i pazienti con sepsi severa dovrebbero ricevere la profilassi per la Trombosi Venosa Profonda (TVP) con eparine a basso peso molecolare. Per i pazienti settici, che hanno delle controindicazioni all'uso dell'eparina (per esempio:

trombocitopenia, coagulopatia grave, sanguinamento attivo, emorragia intracerebrale recente), è raccomandato l'impiego di sistemi profilattici meccanici (calze a compressione graduata o sistemi di compressione intermittente), a meno che non coesistano vasculopatie periferiche. In pazienti ad alto rischio, come quelli in sepsi grave e con storia di TVP è raccomandata una terapia combinata farmacologia e meccanica.⁷⁶

3. LA DISFUNZIONE MIOCARDICA IN CORSO DI SEPSI

Il sistema cardiovascolare gioca un ruolo chiave nella fisiopatologia della sepsi e dello shock settico, e la funzione cardiaca è centrale e cruciale.¹¹⁸ È stato per lungo tempo negato che un coinvolgimento cardiaco potesse essere parte della sindrome da disfunzione multiorgano associata alla sepsi, poiché è noto che in questi pazienti la gittata cardiaca è normale o addirittura aumentata rispetto ai soggetti sani. Inoltre, la presenza di disfunzione cardiaca associata alla sepsi è stata per molti anni sottostimata in quanto la valutazione veniva fatta mediante il monitoraggio emodinamico in arteria polmonare. L'uso di metodiche specifiche, invasive e non, utilizzate direttamente a letto del paziente ha permesso una migliore caratterizzazione della funzione ventricolare durante la sepsi.¹¹⁹

Bisogna sottolineare che poiché il cuore è solo una parte del sistema cardiovascolare, che risponde costantemente alle sue dinamiche mutevoli (figura 2), è complicato distinguere tra gli effetti diretti della sepsi sul cuore e le sue risposte alle variazioni del precarico, del post-carico indotte dai farmaci e dal carico di fluidi e dell'attività neuro-umorale. Quindi, l'esatto ruolo e il significato clinico della disfunzione miocardica settica sono ancora un enigma, nonostante la lunga storia di studi clinici e sperimentali e i concetti mutevoli che si sono e che stanno ancora evolvendosi in questo campo.¹²⁰

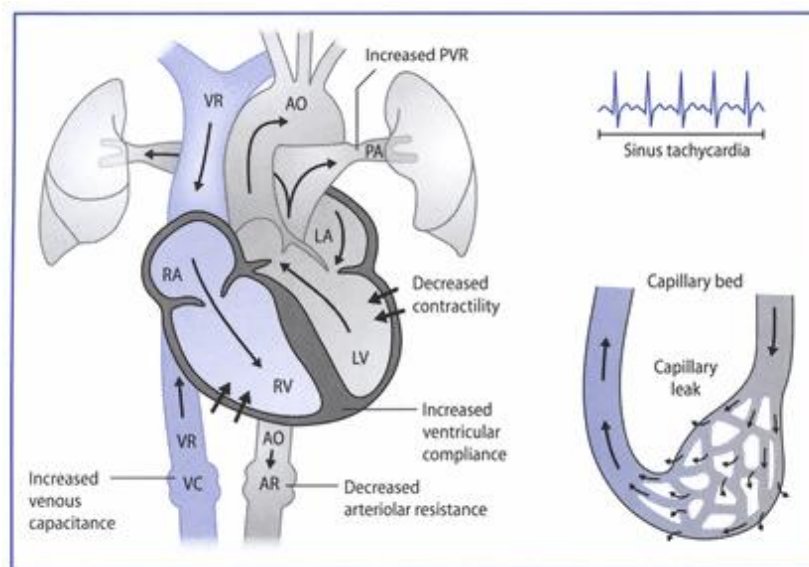


Figura 2. Alterazioni cardiovascolari in corso di shock settico. PVR, resistenze vascolari periferiche; AO, aorta; VR, ritorno venoso; RA, atrio destro; RV ventricolo destro; LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro; AR, resistenze arteriolari; VC, capacità venosa; PA, arteria polmonare; →, flusso ematico (portata cardiaca); ➔, contrattilità.

Approssimativamente il 60% dei pazienti ammessi nelle unità di cure intensive presenta un quadro clinico di disfunzione cardiaca definita come frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <45%, durante i primi 3 giorni di trattamento.¹²¹ La presenza di ridotta EF in corso di sepsi grave è associata ad una mortalità elevata (70-90%). Nei soggetti con sepsi e normale EF la mortalità risulta invece del 20%.^{20, 121} Il 39% dei pazienti inclusi nello studio di Vieillard-Baron e coautori presentava ipocinesia ventricolare sinistra all'ammissione, suggerendo che la riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra può verificarsi nelle fasi più precoci di sepsi.¹²¹ E' noto che solo il 15% delle morti correlate a shock settico sono secondarie a depressione miocardica.¹²²

3.1. Cenni storici

Wiggers descrisse il concetto di depressione miocardica reversibile nel 1947 nell'ambito di modelli animali in cui era stato indotto lo shock emorragico. Sulla base di questa evidenza egli per primo postulò l'esistenza di un fattore miocardio-depressore.¹²³

Nell'ambito dei pazienti con shock settico Margaret Parker nel 1984 descrisse, mediante la ventricolografia con radionuclidi, la presenza di disfunzione miocardica reversibile.⁷⁰ In questo studio furono esaminati 20 pazienti con sepsi, con un'incidenza di disfunzione ventricolare sinistra del 65% (EF <45%).⁷⁰ Nel 1990, utilizzando l'ecocardiografia transtoracica, Jardin et al. riportarono i medesimi risultati.¹²⁴ Anche in studi sperimentali su modelli canini in cui veniva indotto lo shock settico fu dimostrato che la performance ventricolare sinistra era effettivamente depressa ed indipendente dall'espansione volemica.¹²⁵ Più recentemente, Barraud et al. hanno confermato la presenza di una grave compromissione della contrattilità intrinseca del ventricolo sinistro, utilizzando la metodica emodinamica di studio della contrattilità mediante le curve pressione/volume, in conigli a cui era stato somministrato il LPS.¹²⁶

3.2. Meccanismi cellulari/molecolari alla base della disfunzione miocardica

Il concetto di “cardiomiopatia settica” fu proposto più di 10 anni fa¹²⁷, ed enfatizza l’idea che, alla base della danno cardiaco indotto dalla sepsi, vi siano una serie di modificazioni di diversi fenotipi cellulari cardiaci, indotte dalle tossine batteriche, dalle citochine endogene, dagli ormoni, e da altri “fattori cardiodepressori”. Come conseguenza, la complessa compromissione della funzione cardiaca nella sepsi eccede la semplice “depressione cardiaca”, e include anche una profonda disfunzione della regolazione autonoma.¹²⁸

Numerosi meccanismi sono stati proposti per spiegare la genesi della disfunzione miocardica nella sepsi; tuttavia, nessuno di essi, preso singolarmente, si è dimostrato assumere un ruolo centrale nello sviluppo della cardiomiopatia settica (vedi Figura 3).

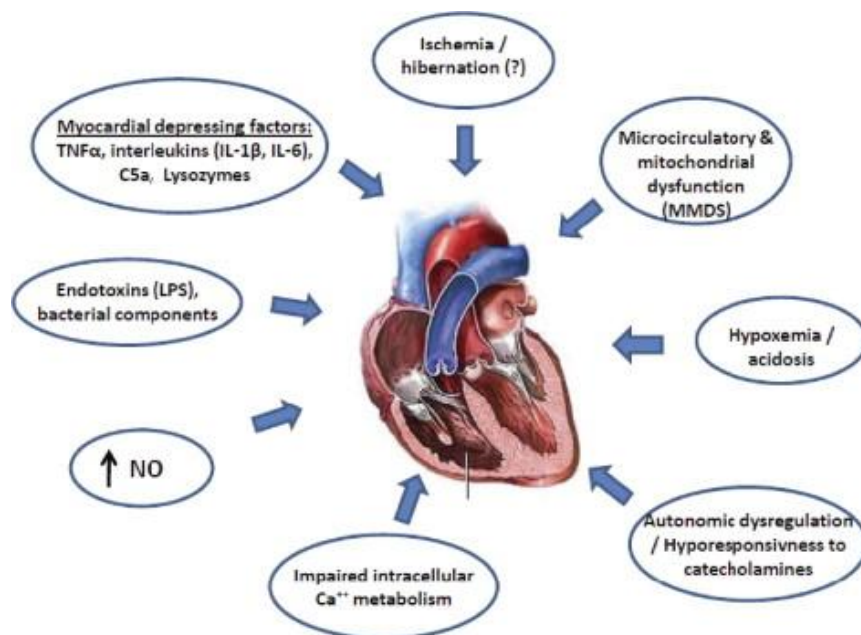


Figura 3. Meccanismi cellulari/molecolari di disfunzione miocardica

3.2.1. Bassa disponibilità di energia

Il primo meccanismo causa di disfunzione cardiaca ipotizzato fu quello della presenza di una ridotta pressione di perfusione coronarica con conseguente ischemia cardiaca.¹²⁹⁻¹³³

Nel 1986, Cunnion et al. hanno invece dimostrato mediante cateterizzazione del seno coronarico che la riserva coronarica era uguale o addirittura maggiore nei pz in shock settico rispetto ai controlli e che la produzione di acido lattico era normale.¹³⁴

Vi sono però evidenze che in corso di sepsi sia presente una disfunzione del microcircolo coronarico. Pertanto, il fine controllo e l'equilibrio tra domanda e offerta di ossigeno a livello tissutale, che rappresenta la principale funzione del microcircolo in condizioni di normalità, è gravemente danneggiato durante la sepsi, portando ad una condizione di ipossia tissutale. In uno studio su cani endotossiemici è stato dimostrato che, nonostante il flusso ematico globale resti invariato, ci sarebbe una maldistribuzione del flusso con aree iperperfuse ed altre ipoperfuse.¹³⁵ Questa condizione si potrebbe essere associare ad ischemia focale che potrebbe contribuire alla riduzione dell'efficienza contrattile.

Sfortunatamente, tuttavia, queste alterazioni microcircolatorie non sono facilmente misurabili e sono difficili da controllare nella pratica clinica. L'avvento di nuove tecniche di imaging ottiche, come la tecnica di immagine spettrale a polarizzazione ortogonale e la side-stream dark-field imaging, permettono oggi l'osservazione diretta del microcircolo a letto del paziente. Queste tecniche hanno rivelato una significativa riduzione della densità vasale e un grande numero di vasi non perfusi o perfusi in maniera intermittente nei pazienti con shock settico,¹³⁶ soprattutto nei casi più gravi.

Un'altra causa di deplezione di energia dei cardiomiociti durante la sepsi potrebbe essere rappresentata da una disfunzione mitocondriale. In alcuni studi sperimentali è stata riscontrata a livello di diversi tessuti: fegato, muscolo scheletrico e il cuore¹³⁷. Le cause di una disfunzione mitocondriale includono: una perturbazione dell'attività del Complesso I, un'anormale permeabilità delle membrane mitocondriali interna e esterna, un danno ossidativo al DNA mitocondriale, e l'inibizione del Citocromo C ossidasi miocardico.¹³⁸ La disfunzione mitocondriale nei cuori settici potrebbe causare un deficit di energia e quindi essere colpevole almeno in parte per la depressione miocardica sepsi-indotta.

3.2.2. Il contributo dello stress ossidativo

Si parla di stress ossidativo quando si viene a instaurare uno squilibrio tra produzione dei ROS e i meccanismi di protezione antiossidanti. L'endotossinemia che si sviluppa in corso di sepsi può indurre la produzione di superossido, attraverso la xantina ossidasi, la NADH/NADPH ossidasi e i mitocondri. Rimane poco chiaro se il ciclo auto-amplificante della generazione di ROS e del danno mitocondriale si verifichi con una disfunzione mitocondriale come evento primario, che porta allo stress ossidativo e quindi a un maggior danno mitocondriale, o se sia lo stress ossidativo a iniziare la disfunzione mitocondriale e l'ulteriore rilascio di ROS.³⁴

Nei miocardiociti la produzione di ROS in cuori esposti all'endotossina è associata ad una compromissione della contrattilità cardiaca e del consumo di ossigeno.¹³⁹ I neutrofili attivati sono la principale fonte di ROS, ma una parte di superossido prodotto nel miocardio "settico" deriva da cellule mononucleate attivate. Una delle principali fonti di superossido nelle cellule mononucleate è la NADH o NADPH ossidasi. Questo sistema di trasporto degli elettroni inducibile trasferisce equivalenti ridotti all'ossigeno dal NADH o dal NADPH, risultando in una generazione di anione superossido, ed è attivato dalle tossine sia nei neutrofili che nei cardiomiociti.¹³⁹

Sebbene la deplezione di energia a livello cardiaco sembri essere una buona spiegazione per la disfunzione miocardica durante la sepsi, ci sono alcune evidenze che non supportano questa ipotesi. Alcune sperimentazioni su cardiomiociti animali hanno infatti mostrato livelli intracellulari di energia mantenuti nonostante l'aumentato lavoro miocardico¹⁴⁰, e l'assenza di uno stato ipossia cellulare a livello del tessuto cardiaco. Questi studi implicano pertanto la necessità di altre ipotesi per una completa spiegazione della disfunzione miocardica sepsi-correlata.

3.2.3. Fattore miocardiodepressore

Tra le prime ipotesi suggerite per spiegare la depressione cardiaca indotta dalla sepsi vi fu anche l'esistenza di fattori circolanti miocardio-depressori.¹²⁰ Nel

1985 uno studio effettuato su miociti di ratto, dopo l'incubazione con del siero ottenuto da pazienti in shock settico, mostrò l'esistenza di una sostanza che portava a una riduzione dell'ampiezza e della velocità di accorciamento delle fibre miocardiche.⁷² Molti mediatori sono stati considerati dei miocardio depressori: $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, il frammento C5a del complemento e l'endotossina.¹⁴¹

¹⁴² Tutte queste, eccetto l'endotossina, sono sostanze intrinseche generate principalmente dal sistema immunitario; l'endotossina, invece, è un fattore estrinseco rilasciato a partire dalla rottura della membrana cellulare dei batteri Gram negativi. Questa sostanza è stata dimostrata essere la causa del tipico pattern emodinamico di sepsi severa in volontari sani, inclusa la depressione miocardica dopo carico di fluidi.¹⁴³ Ciò nonostante, il ruolo dell'endotossina nella sepsi è dubbio, sia per la mancanza di livelli rilevabili di endotossina in diversi pazienti settici, sia per l'entità delle sepsi da Gram positivi, clinicamente simile a quella da Gram negativi, ma indipendente dalla presenza di endotossina.¹²⁰

Come già accennato nella sezione dedicata alla fisiopatologia della sepsi, una risposta immunitaria infiammatoria inizia con il riconoscimento dei microrganismi ed è mediata dai recettori definiti "pattern recognition receptors" come quelli della famiglia dei TLRs, che si legano a molecole presenti sul patogeno (PAMPs). I TLRs che riconoscono componenti della parete cellulare sono espressi sulla membrana cellulare, mentre i TLRs che riconoscono gli acidi nucleici sono localizzati dentro la cellula ospite. I TLR1 riconoscono i batteri gram+, i TLR2 riconoscono i peptidoglicani dei batteri Gram positivi e i TLR4 legano l'LPS dei batteri Gram negativi.

Nel cuore, una quota di cellule immunitarie residenti e infiltrate esprimono il TLR4. Come conseguenza, l'attivazione della cascata segnaletica iniziata dal TLR4 potrebbe direttamente causare una disfunzione dei miociti. Alternativamente l'attivazione di questa via potrebbe portare alla produzione di numerosi mediatori da parte dei leucociti (come $\text{IL1}\beta$ e $\text{TNF}\alpha$), causa di danno cardiaco. I topi con deficit di TLR4 o IRAK1 (recettore dell'IL1 associato a kinasi1) non mostrano disfunzione cardiaca e/o morte indotta dall'LPS.¹⁴⁴ Altre

evidenze sperimentali in vitro hanno mostrato che il $\text{TNF}\alpha$ e l' $\text{IL}1\beta$ sono responsabili di una depressione delle cellule miocardiche dopo l'esposizione al siero di pazienti settici, al contrario delle altre interleuchine e dell'interferone gamma.^{145, 146} Il meccanismo con cui le citochine agiscono sui miocardiociti non è ben chiaro. Alcuni autori hanno evidenziato un aumento del GMP ciclico intracellulare e dell'ossido nitrico.¹⁴⁷ In un altro modello sperimentale la preincubazione di una cultura cellulare di cardiomiociti neonatali di ratto con $\text{TNF}\alpha$ ha dimostrato di bloccare l'aumento dell'ampiezza della pulsazione mediata dei recettori beta-adrenergici¹⁴⁸ e il consumo di ossigeno mitocondriale.¹⁴⁹

Anche il frammento C5a, rilasciato dalla componente C5 del complemento, è stato oggetto di interesse: in studi sperimentali su ratti, la depressione miocardica in vivo era prevenuta dalla somministrazione di un anticorpo anti-C5a.¹⁵⁰ Questo esperimento, che ha anche mostrato un aumento dei livelli del recettore di C5a sui cardiomiociti malati, ha proposto un approccio promettente per la prevenzione e il trattamento della cardiomiopatia settica, che potrà essere usato in futuro in studi sperimentali umani.

Negli anni numerosi altri mediatori, citochine (come l' $\text{IL}-6$ ¹⁵¹) e il lisozima¹⁵² sono stati oggetto di studio. Nonostante abbiano le caratteristiche di fattori cardiodepressori, l' $\text{IL}4$, l' $\text{IL}8$ e l' $\text{IL}10$ non causano significativi cambiamenti emodinamici se iniettati in modelli sperimentali, né l'induzione di depressione miocardica quando testati in vitro.¹⁵³ $\text{IL}-6$ è più un marker, che un mediatore di sepsi, ed è un buon predittore di mortalità nello shock settico.¹⁵⁴ L' $\text{IFN}-\gamma$ ha lievi effetti depressori quando agisce isolatamente, ma, agendo sinergicamente con il $\text{TNF}\alpha$, l' $\text{IL}1$ e altri fattori dell'infiammazione, amplifica i loro effetti sia in vitro che in vivo.¹⁵⁵

La presenza di disfunzione miocardica può essere spiegata solo parzialmente dall'azione dei fattori detti "cardio-depressori" in quanto non sono stati chiariti i meccanismi intracellulari indotti e causa di disfunzione miocardica.¹²⁰

3.2.4. Ossido nitrico e ossido nitrico sintetasi

L'ossido nitrico (NO) è un importante mediatore della sepsi; esso è sintetizzato a partire dal clivaggio dell'L-Arginina a L-citrullina da parte di tre distinte isoforme di ossido nitrico sintetasi (NOS): NOS1 (neurone), NOS2 (inducibile), NOS3 (endoteliale).

Le NOS1 e 3 sono costitutivamente espresse nei cardiomiociti, e producono NO sotto il controllo del complesso Calcio-Calmodulina. L'NO può poi essere rilasciato grazie alla stimolazione da parte delle citochine, attraverso la NOS2. Questa molecola è espressa solo durante la risposta infiammatoria ed è presente, oltre che nella sepsi, in altre condizioni fisiopatologiche, come il danno da ischemia-riperfusion e l'insufficienza cardiaca. Una volta espressa, rispetto alle isoforme costitutive, la NOS2 produce livelli molto più elevati di NO indipendentemente dalle concentrazioni di calcio intracellulari, ed è un importante mediatore di sepsi.

Finkel et al. hanno dimostrato che l'inibizione dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) previene gli effetti depressivi del TNF α e dell'IL1 β sul miocardio in vitro, e hanno concluso che sia il NO piuttosto che tali citochine a causare la cardiodepressione.¹⁴⁶

Le influenze del NO sulla funzione cardiaca sono multiple in quanto esso ha un effetto sul tono vascolare sistemico, e quindi sul precarico, sul post-carico e sul tono vascolare coronarico, e, determinando la perfusione cardiaca, e ha anche un effetto diretto sui cardiomiociti.

La NOS3 è presente nelle cellule endoteliali, nelle piastrine, nel cervello e nel miocardio ed è dipendente dal calcio. Nel miocardio l'espressione di NOS3 appare essere graduata in modo che la sua espressione nei miociti epicardici del ventricolo sinistro sia significativamente maggiore rispetto a quella dei miociti endocardici. La NOS3 potrebbe avere un importante ruolo protettivo nei confronti della disfunzione miocardica sepsi-indotta. Alcuni studi sperimentali hanno dimostrato che topi con iperespressione di NOS3 miocardio-specifica sono protetti dalla disfunzione miocardica e dalla mortalità associata ad endotossiemia. Infatti, livelli aumentati di NO miocardico attenuano la

produzione di ROS indotta dalle endotossine e aumentano i livelli totali di calcio nel reticolo sarcoplasmatico e la sensibilità dei miofilamenti al calcio.¹⁵⁶ In uno studio recente, Bougaki et al. hanno comparato topi wild-type (WT) e topi deficitari di NOS3 (NOS3KO) sottoposti a sepsi polimicrobica severa. Essi hanno scoperto che la gittata cardiaca era marcatamente depressa solo nei topi NOS3KO e non in quelli WT. Questi dati sperimentali hanno quindi suggerito che la NOS3 protegge dall'infiammazione sistemica e dalla disfunzione miocardica dopo l'induzione di una sepsi polimicrobica.¹⁵⁷

La NOS1 è presente nel sistema nervoso centrale e periferico. Inoltre è costitutivamente espressa nei miocardiociti. Diversi studi hanno dimostrato che la NOS1 è in grado di regolare il pathway dei recettori β -adrenergici. In particolare, in esperimenti in vivo, hanno dimostrato che il deficit di NOS1 porta ad una ridotta risposta contrattile alla stimolazione β -adrenergica.¹⁵⁸

La NOS2 può essere ritrovata nei macrofagi, neutrofili, cellule di Kupffer e negli epatociti, ed è indipendente dal calcio. Mentre basse dosi di NO possono aumentare la funzione del ventricolo sinistro, un rilascio eccessivo di NO dalle cellule infiammatorie può causare alterazioni cellulari che causano un'insufficienza cardiaca. Infatti, la valutazione ecocardiografica della funzione cardiaca in topi wild-type e deficienti di NOS2 dopo infusione di endotossina dimostrava una performance cardiaca conservata nel secondo gruppo.¹⁵⁹

Balligand et al. hanno esaminato l'interazione tra endotossine batteriche, stimolazione dei macrofagi, NOS2, produzione di cGMP e ridotta contrattilità. In questo studio dei macrofagi di ratto sono stati esposti al LPS ed incubati con cardiomiociti (di ratto) per 24 ore. L'ampiezza dei miociti stimolati dai β -agonisti era significativamente ridotta nelle cellule trattate con LPS rispetto ai controlli, e questa riduzione era abolita dall'aggiunta dell'inibitore di NOS, l' NG-monometil-L-arginina. Inoltre, l'esposizione all'LPS aumentava sia la produzione di nitrito nei miociti che la formazione di cGMP nei fibroblasti, suggerendo un possibile meccanismo cGMP-mediato per l'inotropismo negativo NO-indotto.¹⁶⁰

Evidenze recenti indicano che la maggior parte della citotossicità attribuita al NO, sia in realtà dovuta al perossi-nitrito prodotto dalla reazione diffusione-

controllata tra NO e un altro radicale libero, l'anione superossido. Il perossinitrito interagisce con lipidi, DNA, proteine tramite reazioni ossidative dirette o indirettamente, e può essere altamente citotossico.¹⁶¹

3.2.5. Endotelina1

L'endotelina1 influenza le proprietà contrattili miocardiche e la progressione dell'ipertrofia miocardica. Elevate concentrazioni di endotelina sia nel plasma che a livello miocardico sono state osservate durante la sepsi e l'endotossiemia.^{162, 163} Ad ogni modo, il suo ruolo nella sepsi non è ancora chiarito.

3.2.6. Disregolazione autonoma

Il sistema autonomo gioca un ruolo significativo nella sepsi, e le sostanze che lo influenzano direttamente o indirettamente sono frequentemente utilizzate nel trattamento della sepsi.¹²⁰ Ci sono alcune evidenze che le alterazioni sepsi-indotte di elementi del sistema autonomo possano causare una depressione cardiaca. In diversi studi sono stati riscontrati elevati livelli di catecolamine, e in altri è stata riportata una ridotta densità di recettori β -adrenergici a livello miocardico. Accanto a questo, in alcuni studi è stata riscontrata una significativa alterazione della trasduzione del segnale dopo stimolazione dei β -recettori, che includeva un ridotto livello di proteine G stimolatorie¹⁶⁴ e un'aumentata espressione di proteine G inibitorie.¹⁶⁵ Cariou et al.¹⁶⁶ hanno studiato 10 pazienti con shock settico mediante l'ecocardiografia transesofagea, con cui hanno misurato l'elastanza ventricolare sinistra come rapporto tra area ventricolare sinistra e pressione arteriosa telesistolica. L'elastanza ventricolare sinistra non incrementava durante l'infusione di dobutamina (5 μ g/kg/min) nei primi 5 giorni, mentre era presente un incremento dopo 8-10 gg. Questo tipo di risposta può essere messa in relazione alla presenza di iporesponsività adrenergica nei primi giorni della sepsi.

3.2.7. Ruolo del calcio

Diversi studi si sono focalizzati sul ruolo del calcio nella patogenesi della cardiodepressione settica. Il coinvolgimento del calcio nella ricerca della miocardiodepressione è in relazione alla funzione del calcio nella via comune finale del meccanismo di contrazione cardiaca. Pertanto, è ragionevole assumere che un'interferenza nei meccanismi calcio-correlati possa causare una depressione cardiaca. I principali studi pubblicati sono sperimentali e in alcuni modelli animali si è dimostrata una significativa riduzione della corrente del calcio a livello delle cellule cardiache.^{167, 168} Altri autori hanno messo in evidenza il ruolo del reticolo sarcoplasmatico, che è il sito di deposito intracellulare di calcio: due diversi studi pubblicati hanno mostrato che nei miociti di ratti settici vi è una compromissione dell'uptake di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico¹⁶⁹ e dei canali di rilascio del calcio rianodina-sensibili sul RS.¹⁷⁰ È stato inoltre dimostrato che la depressione cardiaca indotta dall'endotossina era associata ad una riduzione dei recettori diidropiridinici (soprattutto di tipo L) del cuore¹⁷¹ e a una riduzione della sensibilità dei canali del calcio. Queste scoperte hanno dimostrato che le alterazioni del calcio sono parte della depressione miocardica sepsi-indotta; tuttavia, non è semplice concludere se questi cambiamenti sia primari o secondari ad un meccanismo più elaborato di miocardiodepressione.

3.3. La risposta cardiovascolare ai fluidi in corso di sepsi

Un tema centrale nella fisiopatologia e nella terapia della sepsi e dello shock settico che è ancora dibattuto è l'effetto a doppio taglio del carico di fluidi sul sistema cardiovascolare nel suo complesso e sulle camere cardiache in particolare. Sin dalla prima introduzione della misurazione della portata cardiaca o con il metodo di diluizione del colorante negli anni '60 o della termodiluizione (usando il catetere in arteria polmonare) negli anni '70, studi sperimentali su animali hanno mostrato che l'infusione intravenosa di endotossina o di batteri vivi causa un'immediata caduta del ritorno venoso, della pressione venosa,

arteriosa e della gittata cardiaca, senza cambiamenti o con un incremento tardivo delle resistenze vascolari sistemiche.¹²⁰ La somministrazione di grossi volumi di liquidi risultava in un drammatico aumento della gittata cardiaca (CO), accompagnato da una significativa riduzione delle resistenze vascolari (SVR).¹⁷² Queste osservazioni portarono successivamente alla conclusione che l'elevata CO e le basse SVR, riconosciute come lo stato iperdinamico della sepsi, o "sepsi calda", si verificassero in animali rianimati con fluidi, mentre la bassa CO o "sepsi fredda" caratterizzasse i gli animali non rianimati.

Il quadro emodinamico che emergeva dagli studi clinici era un po' più complicato poiché le misurazioni emodinamiche venivano fatte durante la terapia con fluidi e altre terapie di supporto. In alcuni studi effettuati in soggetti con una batteriemia da Gram positivi o da Gram negativi è stata fatta una prima valutazione invasiva delle SVR (pre-terapia) e queste sono risultate basse con indice cardiaco nei limiti della norma. La successiva espansione volemica portava ad un ulteriore decremento delle SVR e ad un aumento dell'indice cardiaco (CI).¹⁷³⁻¹⁷⁵ In un esperimento che includeva 9 volontari sani a cui era stata somministrata l'endotossina, Suffredini et al.¹⁷⁶ mostrarono un graduale declino della pressione arteriosa, un aumento della portata cardiaca e una riduzione delle SVR che si verificava prima della somministrazione di fluidi. In questi soggetti, sottoposti 3 ore dopo a un carico di fluidi per via intravenosa, si aveva ristabilimento temporaneo della pressione arteriosa media, un incremento addizionale dell'indice cardiaco e un ulteriore decremento delle SVR. L'effetto del carico di fluidi sul sistema cardiovascolare fu anche lo scopo dello studio di Kumar et al.¹⁷⁷ che mostrarono come ampi volumi di soluzione fisiologica infusa in volontari normali, non settici diminuiva significativamente le SVR e aumentava l'indice cardiaco con una riduzione del volume tele-sistolico e un aumento dello stroke volume, ma senza variazioni del volume telediastolico. La loro spiegazione era che la riduzione delle SVR si verificava molto probabilmente a causa degli effetti dell'emodiluizione sulla viscosità ematica; le SVR potevano anche diminuire mediante una via neuroendocrina stimolata dall'aumento della gittata sistolica, e l'aumento della gittata cardiaca era indotta

dall'effetto di Frank-Starling del precarico sul cuore. Pertanto, sebbene la rianimazione con fluidi sia il perno e la prima linea di trattamento per ripristinare la pressione arteriosa, la portata cardiaca e la perfusione tissutale nello shock settico, essa può anche diminuire ulteriormente le SVR. La presenza di basse SVR e l'infusione di alte quantità di fluidi è associata ad un aumentata mortalità sia nei pazienti settici che nei modelli sperimentali, indipendentemente da fatto che l'indice cardiaco sia basso, normale o alto.¹⁷⁸

Un altro aspetto fortemente dipendente dall'ammontare dei fluidi somministrati, nonché dalla pressione idrostatica capillare, è l'edema interstiziale causato dall'aumentata permeabilità capillare. Uno studio ha dimostrato che, in soggetti endotossiemici, una compromissione rilevabile degli scambi gassosi a livello polmonare si verificava solo dopo l'infusione di più di 2 litri di soluzione fisiologica.¹⁷⁹ In linea con i risultati dello studio appena descritto, Van Eijk et al.¹⁸⁰ hanno dimostrato che l'endotossiemia non è in grado di generare un aumento evidente della permeabilità vascolare nelle fasi precoci di shock settico, suggerendo che l'endotossiemia da sola non sia sufficiente per suscitare un difetto della permeabilità capillare.

3.4. Caratteristiche principali della cardiomiopatia settica

La prima caratteristica della cardiomiopatia settica è che essa è acuta e reversibile.¹⁸¹ In 90 pazienti, durante un periodo di 5 anni, Jardin et al. hanno riscontrato che la LVEF si normalizzava in pochi giorni¹⁸², come anche riportato più recentemente da Bouhemad et al.¹⁸³.

La seconda caratteristica, è che la depressione della funzione sistolica ventricolare sinistra è associata a una normale o ridotta pressione di riempimento del ventricolo sinistro, diversamente dal classico pattern dello shock cardiogeno, in cui le pressioni ventricolari sinistre sono elevate (vedi figura 4).

CARDIOGENIC SHOCK



SEPTIC SHOCK SHOCK



Figura 4. Ecografia transesofagea in due pazienti, uno con shock cardiogeno (in alto) e uno con shock settico (in basso). Nel primo, la proiezione trasversale mostra un'ipocinesia globale e una dilatazione ventricolare sinistre; il doppler pulsato a livello della valvola mitralica mostra un pattern di tipo restrittivo, con elevata velocità dell'onda E e ridotta velocità dell'onda A, altamente suggestivo di un'elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Nel paziente con shock settico, la proiezione trasversale mostra ugualmente un'ipocinesia globale del ventricolo sinistro, ma senza una grossa dilatazione ventricolare; inoltre il profilo Doppler a livello della mitrale è altamente suggestivo di normale pressione di riempimento del ventricolo sinistro. (immagine riadattata da Vieillard-Baron, 2011¹⁸¹)

Questo può spiegare perché la cateterizzazione dell'arteria polmonare ha per molti anni sottostimato l'incidenza della disfunzione ventricolare sinistra. Jardin et al. e Bouhemad et al. riportarono una pressione d'incuneamento capillare polmonare media vicino a 11 mmHg in pazienti con una ridotta EF, similmente a quella riscontrata in pazienti con una EF conservata.^{124, 183} Anche nello studio di Parker et al., la pressione d'incuneamento capillare era di 14 mmHg in media nei pazienti con $EF < 45\%$.⁷⁰

Due meccanismi possono spiegare quest'assenza di elevate pressioni nel ventricolo sinistro. Il primo è legato alla frequente associazione con una disfunzione ventricolare destra. Vincent et al. in un gruppo di 93 pazienti con shock settico riportarono una ridotta EF del ventricolo destro, confrontata con un gruppo di controllo.¹⁸⁴ Risultati simili furono trovati da altri studi. Usando l'ecocardiografia transesofagea, quasi il 30% dei pazienti hanno una dilatazione del ventricolo destro, che è altamente suggestiva di una disfunzione ventricolare destra.¹⁸⁵ (vedi figura 5)



Figura 5. Ecocardiografia transesofagea, proiezione asse lungo, in paziente in shock settico sottoposto a ventilazione meccanica: al giorno 1 (immagine A), il paziente aveva una disfunzione ventricolare destra, dimostrata dalla dilatazione del ventricolo destro. Al giorno 2 (immagine B) questa era corretta. RV, ventricolo destro; LV, ventricolo sinistro. (Immagine riadattata da Vieillard-Baron e al.¹⁸¹)

La disfunzione ventricolare destra è correlata all'ipertensione polmonare acuta, che è frequentemente riscontrata in questa situazione a causa del danno polmonare acuto, o secondaria a una ridotta contrattilità intrinseca del ventricolo destro dovuta alle citochine circolanti.¹⁸⁶ Essa protegge la circolazione polmonare¹⁸⁷ ed impedisce un significativo aumento delle pressioni ventricolari sinistre.

Il secondo meccanismo può essere messo in relazione ad un'alterazione della compliance ventricolare sinistra, che solitamente si verifica in questi pazienti. Nel loro lavoro, Parker e coautori descrissero, utilizzando la metodica emodinamica di monitoraggio delle pressioni nelle sezioni destre e la ventricolografia a radionuclidi, un aumento importante della compliance ventricolare sinistra associato ad una dilatazione >100% del ventricolo sinistro in confronto alle condizioni basali.⁷⁰ Questo "adattamento al precarico" del ventricolo sinistro non è stato poi confermato in altri studi, in particolare in quelli in cui è stata utilizzata la metodica ultrasonora, dove viene osservato solo un lieve aumento delle dimensioni del ventricolo sinistro in pazienti con ridotta EF, con lieve aumento della compliance ventricolare sinistra.^{183, 185, 188}

3.4.1. Disfunzione sistolica ventricolare sinistra

Fin da quando Margaret Parker e coautori hanno pubblicato i risultati dei loro studi⁷⁰, che associavano la presenza di una dilatazione ventricolare sinistra ad una migliore prognosi, altri autori hanno fallito nel tentativo di replicare tali risultati, generando confusione e controversie. A questo proposito Huang et al. hanno provato a rispondere alla questione irrisolta circa il valore prognostico della cardiomiopatia settica.¹⁸⁹ Con una meta-analisi, che ha incluso 700 pazienti settici, essi non hanno trovato alcuna evidenza dell'effetto protettivo della ridotta LVEF.¹⁸⁹ Tuttavia, le dimensioni ventricolari sinistre (non indicizzate per la superficie corporea) erano moderatamente maggiori nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli deceduti.¹⁸⁹ Questi risultati devono essere interpretati con cautela, dal momento che, nella maggior parte degli studi inclusi nella meta-analisi, i pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra avevano ricevuto farmaci inotropi. È noto infatti che tali trattamenti possano migliorare la prognosi. Come riportato dallo studio di Bouferrache e coautori, la dobutamina migliora significativamente la funzione macrovascolare in pazienti con una cinetica a basso flusso, che mostrano un aumento del 40% della portata cardiaca nonostante una normale saturazione venosa d'ossigeno.¹⁹⁰ Questo miglioramento è sostenuto da un aumento del 50% della LVEF. Inoltre, sembra che la somministrazione di inotropi migliori anche la funzionalità del microcircolo. A tal proposito, De Backer et al. hanno dimostrato che la proporzione di capillari funzionanti nei pazienti settici è ridotta rispetto ai soggetti sani¹³⁶, e che la dobutamina, inducendo un aumento del 21% della portata cardiaca, causava un sovvertimento quasi completo di queste alterazioni.¹⁹¹

Nello studio di Rivers et al., che dimostrava i vantaggi della Early-Goal Directed Therapy sulla prognosi dei pazienti con sepsi, circa il 14% dei pazienti sottoposti al protocollo riceveva la dobutamina nelle prime 6 ore di terapia, contro lo 0,8% dei pazienti appartenenti al gruppo di controllo.⁷⁹ Diversi altri studi hanno riportato risultati simili, ovvero una significativa riduzione della mortalità in pazienti settici che rispondono alla dobutamina.¹⁹²⁻¹⁹⁴

La meta-analisi di Huang e coautori, nonostante queste limitazioni, ci permette di chiarire il significato della funzione ventricolare sinistra in pazienti con shock settico. Infatti c'è molta confusione a proposito. In tutti i modelli sperimentali di shock settico, la compromissione della contrattilità ventricolare sinistra è risultata essere una costante. In questi studi, come nello studio di Barraud et al.¹²⁶, la contrattilità intrinseca era misurata usando un parametro che non è dipendente dalle condizioni di carico; tale parametro è rappresentato dall'elastanza sistolica. Sfortunatamente, tale valutazione richiede la costruzione di curve pressione/volume, cosa difficile da attuare in soggetti umani e a letto del paziente. Tale difficoltà costituisce il motivo per cui nella pratica clinica la maggior parte degli intensivisti usa, per la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra, dei parametri carico-dipendenti, come la LVEF misurata mediante ecocardiografia. A tal proposito, più di 20 anni fa, Robotham e coautori hanno ben descritto come la LVEF rifletta l'accoppiamento tra la contrattilità ventricolare sinistra e il post-carico ventricolare sinistro.¹⁹⁵ In altre parole, una normale LVEF può essere osservata quando il tono arterioso è gravemente ridotto, nonostante una grave compromissione della contrattilità intrinseca del ventricolo sinistro. È facile capire come ciò sia cruciale in una condizione quale lo shock settico, in cui, almeno inizialmente, il tono vascolare è gravemente ridotto. La funzione ventricolare sinistra valutata mediante l'ecocardiografia o con altre metodiche, quindi, riflette più il tono arteriolare (e le sue correzioni) piuttosto che la contrattilità intrinseca del ventricolo sinistro. Nel 1990, Jardin et al. dimostrarono con il loro studio che i pazienti con una normale LVEF avevano delle SVR significativamente più basse rispetto ai pazienti con una ridotta LVEF, in cui le resistenze erano state corrette.¹²⁴ È facile quindi comprendere come l'incidenza di disfunzione sistolica dipenda in larga misura dal momento in cui vengono eseguite le varie valutazioni. Infatti, confrontando diversi studi, si può notare che durante le prime 6 ore di rianimazione veniva riscontrato un 18% di incidenza di profilo di score segmentario del ventricolo sinistro di tipo ipocinetico, che si associava a un basso indice cardiaco e a una ridotta frazione di eiezione¹⁸⁵, mentre, eseguendo l'ecocardiografia più tardivamente, l'incidenza di

disfunzione sistolica ventricolare sinistra era del 26% dopo 12 ore¹⁹⁶, del 35% dopo 24 ore¹¹⁹ e del 60% dopo 2-3 gg di rianimazione.¹²¹ (vedi figura 6).

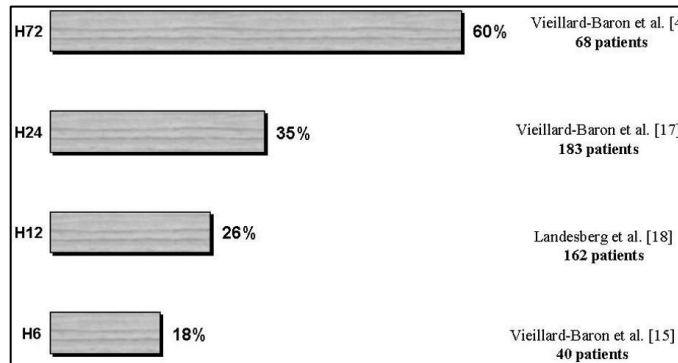


Figura 6. Incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra a seconda del momento della valutazione.

Questo riflette semplicemente il fatto che, durante la rianimazione e il trattamento, la vasoplegia e quindi il post-carico ventricolare sinistro sono corretti, smascherando la cardiomiopatia settica. Con questi concetti in mente, possiamo quindi rivisitare i risultati dello studio di Margaret Parker e coautori: non è vero che i pazienti con ridotta EF hanno una maggior sopravvivenza, ma piuttosto sono gli altri pazienti ad avere un maggior rischio di decesso, a causa della persistente e profonda vasoplegia.

3.4.2. Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro

La funzione diastolica viene valutata combinando differenti misurazioni ecocardiografiche, tra cui il rapporto E/A, ovvero il rapporto tra le velocità di flusso ematico diastolico precoce (E) e tardiva (A), misurate attraverso il Doppler pulsato entro la valvola mitralica, il tempo di decelerazione dell'onda E, la velocità di propagazione (del riempimento rapido), il rapporto tra le velocità precoce e tardiva di spostamento dell'anulus mitralico (dei lembi mitralici) (rapporto e'/a') misurate attraverso il Doppler tissutale e le velocità di flusso venoso polmonare (reflusso nelle vene polmonari e flussi sistolico e diastolico di riempimento atriale) (figura 7).

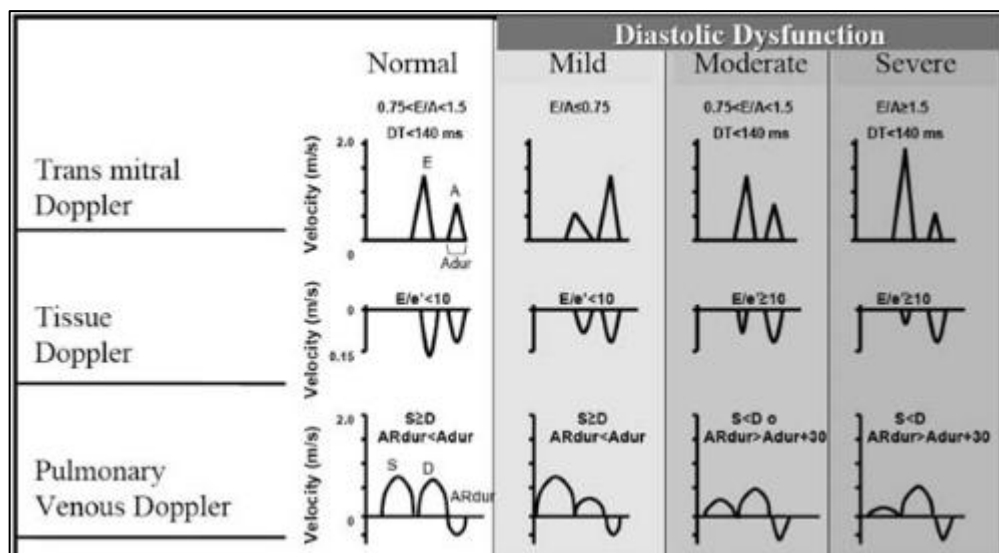


Figura 7. Parametri di funzione diastolica.

Flusso transmitralico: A = componente atriale del riempimento diastolico; E = componente precoce del riempimento diastolico; DT = tempo di decelerazione dell'onda E.

Doppler tissutale: E = componente precoce del riempimento diastolico al Doppler transmitralico; e' = riempimento precoce ventricolare sinistro.

Doppler venoso polmonare: ARdur = durata AR (flusso retrogrado nelle vene polmonari durante la sistole atriale); Adur = durata dell'onda A; S = componente sistolica; D = componente diastolica.

Sebbene tutti questi parametri siano carico-dipendenti, è oggi ampiamente accettato che la velocità di picco diastolico precoce dell'anulus mitralico (onda e') sia tra questi il parametro maggiormente carico-indipendente di disfunzione diastolica, e il rapporto E/e' sia una stima riproducibile della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, che correla bene con la pressione d'incuneamento polmonare, e che rappresenta un importante parametro prognostico in diverse condizioni cardiache.¹⁹⁷

In un piccolo studio che arruolava 25 pazienti in shock settico ventilati e dipendenti dai vasopressori, Poelaert et al.¹⁹⁸ furono in grado di distinguere dei gruppi di pazienti: il 32% con una normale funzione sistolica e diastolica, il 44% con una sola disfunzione diastolica e il 24% con una disfunzione sisto-diastolica. Munt et al.¹⁹⁹ studiarono 24 adulti con sepsi grave e riscontrarono un pattern anomalo di rilasciamento ventricolare, soprattutto nei pazienti deceduti (ridotto rapporto E/VTI e ridotto tempo di decelerazione dell'onda E); Bouhemad et al.²⁰⁰ studiarono 54 pazienti in shock settico di cui il 20% aveva una disfunzione diastolica isolata (ridotto rapporto E/A e ridotta velocità di propagazione) e il 20% aveva una disfunzione sia sistolica che diastolica.

I pazienti con una disfunzione sisto-diastolica avevano elevati livelli di troponina circolante e tutte le anomalie ecocardiografiche sistoliche e diastoliche, così come l'elevazione della troponina, rientravano entro 7 giorni. In contrasto, tuttavia, non era osservato alcun deterioramento della funzione diastolica (velocità dell'onda e' al tissue doppler) durante 5 ore di infusione di endotossina in volontari normali.²⁰¹

Un recente studio ha evidenziato come la disfunzione diastolica ventricolare sinistra sia comune in pazienti con sepsi, e che essa è il più forte predittore indipendente di mortalità precoce; inoltre, nello stesso studio, sia la troponina che il BNP erano elevati, non solo in pazienti con ridotta LVEF, ma anche in pazienti con disfunzione diastolica isolata, ed entrambi erano predittori di mortalità.¹⁹⁶

Quindi, sebbene sia probabile che una disfunzione diastolica sia presente in pazienti con sepsi e shock settico, il numero di studi è ancora troppo piccolo, e non è chiaro se la disfunzione diastolica sia causata dalla sepsi, dal trattamento (fluidi e vasopressori) o se era già presente prima dell'insorgenza della sepsi.

3.4.3. Disfunzione ventricolare destra

Il ventricolo destro ha un ruolo critico nella sepsi grave e nello shock settico.

Sebbene nelle fasi iniziali di sepsi il ventricolo destro sia depleto a causa del ridotto precarico, nelle fasi più avanzate del processo, in particolare dopo la rianimazione con fluidi e con lo sviluppo di ARDS e di ipertensione polmonare, il ventricolo destro può rapidamente spostarsi sulla parte discendente della curva di Frank-Starling, verso il sovraccarico acuto di pressione e volume e l'insufficienza ventricolare destra.²⁰² Questo perché il ventricolo destro è designato per rispondere meglio alle variazioni rapide del precarico e del volume, ed è poco preparato a compensare l'aumento acuto del post-carico, particolarmente nella sepsi, a causa dello squilibrio tra la domanda e l'offerta di ossigeno e della ipotensione sistemica che riduce la perfusione coronarica del ventricolo destro. Il danno polmonare acuto porta ad una vasocostrizione polmonare ipossica, che può ulteriormente amplificare l'ipercapnia e l'acidosi. Le alterazioni della coagulazione insieme alla condizione di basso flusso nella

circolazione venosa e polmonare possono portare alla trombosi arteriosa polmonare e ad un ulteriore aumento dell'ipertensione polmonare. La funzione del ventricolo destro è inoltre aggravata dall'insufficienza ventricolare sinistra. A sua volta, la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro può essere compromessa dalla dilatazione acuta del ventricolo destro, che interferisce con il normale movimento del setto interventricolare. Sfortunatamente, fino ad ora, relativamente pochi e limitati studi hanno valutato la funzione del ventricolo destro. Molti di questi studi sono qualitativi piuttosto che quantitativi a causa delle grosse difficoltà nel misurare il volume e la funzione del ventricolo destro, che, rispetto a quello sinistro, presenta un contorno molto più irregolare e asimmetrico.¹²⁰ Tuttavia, nel 1988, Schneider et al.¹⁸⁷ dimostrarono, usando tecniche emodinamiche combinate alla ventricolografia con radioisotopi su 18 pazienti in shock settico, che il carico di fluidi risultava in un aumento della gittata sistolica del ventricolo sinistro e dell'indice cardiaco solo in 13 pazienti (72%), ma con un aumento più significativo del volume tele-diastolico a destra piuttosto che a sinistra (30% vs 17% rispettivamente). Cinque pazienti (28%) avevano un ridotto o invariato indice cardiaco in risposta al carico di fluidi nonostante l'incremento ancora maggiore del volume telediastolico del ventricolo destro. Gli autori inoltre calcolarono che la pressione di perfusione coronarica al ventricolo destro era significativamente minore nei non responders, e che la gittata sistolica era correlata inversamente alla pressione arteriosa polmonare media. Quindi, essi conclusero che la riduzione della pressione di perfusione coronarica e l'aumento della pressione polmonare erano le principali cause di disfunzione ventricolare destra nei loro pazienti.

Parker et al.²⁰³ studiarono 39 pazienti in shock settico e riscontrarono, in accordo con i loro precedenti studi sulla disfunzione ventricolare sinistra, che l'iniziale frazione di eiezione sia destra che sinistra erano maggiormente ridotte nei pazienti sopravvissuti piuttosto che nei pazienti non sopravvissuti (31-35% vs 40-41%), supportando il loro concetto che la dilatazione biventricolare rappresentasse una risposta normale o benigna dei pazienti sopravvissuti alla sepsi grave e allo shock settico. In contrasto, tuttavia, Vincent et al.¹⁸⁴,

utilizzando il metodo della termodiluizione, riscontrarono che l'iniziale frazione di eiezione del ventricolo destro era di fatto maggiore nei pazienti sopravvissuti rispetto a quelli deceduti (27,8% vs 20,9%). Chiaramente, la scarsità di studi riguardanti i volumi e la funzione del ventricolo destro durante la sepsi e lo shock settico lascia ancora molte questioni aperte.

3.5. Esistono biomarkers diagnostici per la cardiomiopatia settica?

Diversi marcatori sono stati oggetto di studio nella sepsi nel tentativo di trovare un indice semplice da eseguire che potesse dare informazioni diagnostiche e prognostiche.

Uno di questi è rappresentato dalla troponina. La troponina è un eterotrimerico che regola la contrazione muscolare, e l'isoforma cardiaca è un marker altamente specifico di danno miocardico. Le alterazioni plasmatiche della troponina cardiaca sono di comune riscontro nei pazienti critici, nonostante il loro significato resti ancora incerto.²⁰⁴ Fino a non molto tempo fa, le concentrazioni di troponina I e T erano utilizzate per diagnosticare il classico infarto miocardico. Oggi sappiamo che aumentate concentrazioni delle troponine cardiache sono comunemente riscontrate in una vasta gamma di condizioni acute, anche in assenza di una necrosi miocardica transmurale.²⁰⁵ Nella maggior parte dei casi queste alterazioni, anche se lievi, sono correlate ad una peggiore prognosi.²⁰⁵

La sepsi è associata ad un'elevazione delle troponine cardiache, con una frequenza che va dal 43% al 100%, a seconda della sensibilità del test utilizzato.²⁰⁵ Tali alterazioni sono comuni in pazienti con coronaropatia nota²⁰⁶, ma sono riscontrabili anche in assenza di patologie coronariche sia acute che croniche.²⁰⁷ La causa è poco chiara: l'iniziale ipotesi di una ridotta clearance renale è stata confutata²⁰⁸; gli altri meccanismi proposti comprendono l'aumentato stress di parete ventricolare causato dal sovraccarico di pressione o di volume, un'ischemia funzionale dovuta all'aumento della richiesta di ossigeno dal cuore, alterazioni microcircolatorie, e miocitotossine circolanti.²⁰⁹ Anche

l'aumento, sia endogeno che esogeno, delle catecolamine è stato suggerito come possibile causa di tossicità e danno cardiaco.²¹⁰ Tuttavia, la causa è quasi certamente multifattoriale.²⁰⁴ Un recente studio eseguito da Landesberg et al.²¹¹ su 106 pazienti con sepsi grave o shock settico ha cercato di chiarire l'eziologia dell'aumento della troponina, correlando le concentrazioni troponiniche ai rilievi ecocardiografici.

Le importanti scoperte di questo studio sono state le seguenti:

- 1) La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e la dilatazione del ventricolo destro sono le caratteristiche ecocardiografiche che correlano meglio con le concentrazioni di troponina T in pazienti con sepsi grave e shock settico.
- 2) Tali alterazioni ecocardiografiche sembrano predire la mortalità intraospedaliera, suggerendo il potenziale valore prognostico del dosaggio della troponina.

Questo studio però, non è stato in grado di stabilire una relazione causale tra queste alterazioni e il rilascio di troponina nella sepsi.

Ciò che resta da capire, infatti, è se il rilascio di troponina correli con un danno miocardico specificatamente indotto dalla sepsi, o se esso sia legato alle aumentate richieste di ossigeno dal cuore riscontrabili nell'ambito di patologie critiche, tra cui la stessa sepsi. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per determinare se le misure terapeutiche (milrinone, levosimendan) volte a migliorare la funzione diastolica o la dilatazione ventricolare destra, possano impedire l'elevazione della troponina e la mortalità nella sepsi grave e nello shock settico.²¹¹

Anche il ruolo potenziale del peptide natriuretico di tipo B (BNP) come biomarcatore è stato valutato in pazienti settici. Studi recenti hanno dimostrato un aumento dei livelli di BNP nei pazienti con sepsi severa e shock settico, e che esso è correlato con il grado di disfunzione miocardica e di mortalità.^{212, 213} Rivers et al. hanno riscontrato elevati livelli di BNP (>230 pg/mL) associati con la disfunzione miocardica, e con la gravità dell'ipossia tissutale globale. In questo studio di popolazione, quando aggiustato per età, sesso, storia di

insufficienza cardiaca, funzione renale, disfunzione d'organo e pressione arteriosa media, un BNP maggiore di 210 pg/mL a 24 ore era l'indicatore indipendente di mortalità aumentata più significativo.²¹² Turner et al. hanno riscontrato una relazione tra i livelli di BNP, la gravità della sepsi, e la disfunzione sistolica precoce, che è a sua volta associata al decesso. In questo studio, una bassa frazione di eiezione (<50%) era associata a maggiori livelli di BNP e i pazienti con basse EF avevano un maggior tasso di mortalità (39% con bassa EF vs 20 % con EF normale).²¹⁴

Per quanto riguarda l'ecocardiografia, essa spesso sottostima la gravità della cardiomiopatia settica poiché tutti i valori di riferimento sono basati su normali resistenza vascolari- un prerequisito che non è posseduto da pazienti con sepsi grave e vasodilatazione. Tuttavia, almeno nel 50% di tutti i pazienti settici un'insufficienza di pompa può essere documentata dall'ecocardiografia.

In realtà, il metodo di scelta per quantificare la gravità della cardiomiopatia settica dovrebbe essere quello di misurare la gittata cardiaca o l'indice cardiaco e di correlarlo con le SVR, o con l'indice delle resistenze vascolari sistemiche (SVRI), rispettivamente. Tuttavia, la complessa e non-lineare interazione tra la gittata cardiaca e il post-carico rende difficile identificare le alterazioni della funzione cardiaca se vi è una variazione in parallelo della gittata e delle SVR.. Quindi, Werdan et al.¹²⁸ hanno introdotto l' afterload-related cardiac performance (ACP), un parametro che dà informazioni comprensive circa la performance cardiaca, anche se le SVR non sono costanti. Infatti le misurazioni emodinamiche invasive hanno mostrato una correlazione inversa tra la CO e le SVR, che può essere descritta come $CO = \beta_0 \times SVR^{(\beta_1)}$. Sulla base di ciò, l'ACP viene calcolato come $ACP (\%) = CO(\text{misurata}) / CO(\text{predetta per una data SVR}) \times 100$.

Nello studio in questione, che prendeva in considerazione un gruppo di pazienti con MODS, solo il 17% aveva una ACP normale o vicina al normale ($ACP > 80\%$), mentre negli altri la funzione cardiaca era lievemente (33%, con $60\% < ACP \leq 80\%$), moderatamente (33%, con $40\% < ACP \leq 60\%$) o severamente (17%, con $ACP \leq 40\%$) ridotta. Come atteso, ulteriori analisi hanno rivelato che il grado di cardiomiopatia settica correlava con la prognosi. Inoltre, il 75% dei

pazienti sopravvissuti con disfunzione multiorgano aveva una normale o solo lievemente ridotta ACP, solo il 25% aveva un danno moderato, mentre in nessuno di essi poteva essere osservato un danno grave. Dall'altro lato, nella maggior parte dei pazienti deceduti era presente una cardiomiopatia settica significativa con un ACP marcatamente ridotto.

3.6. Prognosi e trattamento

È molto difficile stabilire se la cardiomiopatia settica influenzi in maniera indipendente la prognosi dei pazienti con shock settico, in quanto molte altre variabili sono coinvolte, come l'età, la storia del paziente, il tipo di microrganismo e il tempo per la rianimazione. Inizialmente, come già visto, Parker et al. suggerirono che lo sviluppo della cardiomiopatia settica fosse "protettivo".⁷⁰ 10 dei 13 sopravvissuti avevano una frazione di eiezione <40%, ma nessuno dei non sopravvissuti. Apparentemente, in altri studi, come quello di Vieillard-Baron et al., sono stati riscontrati risultati differenti, con un tasso di mortalità del 43% nei pazienti con un profilo ipocinetico, confrontata con il 24% dei pazienti come un profilo normocinetico.¹⁸⁵ Essi hanno inoltre riscontrato che i pazienti con un profilo ipercinetico (ventricolo sinistro piccolo, frazione di eiezione superiore al normale, tachicardia, aumento dell'indice cardiaco) avevano un 100% di tasso di mortalità.

Infine, Weng et al. hanno dimostrato recentemente che un'elevata velocità di picco sistolico misurata all'anulus mitralico con il Doppler tissutale potrebbe essere correlata alla mortalità in pazienti con shock settico.²¹⁵ Questi risultati confermano che la profonda vasoplegia, che induce un'elevata contrattilità, è associata a una prognosi infausta.

La tabella 5 mostra i principali studi e i loro risultati in termini di sopravvivenza e di funzione sistolica ventricolare sinistra.

Tabella 5. Frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) e indice cardiaco (CI) nei pazienti in shock settico sopravvissuti e non sopravvissuti.

	Survivors (n = 99)	Nonsurvivors (n = 101)
Parker et al. [1] 20 patients	LVEF 32 ± 4% CI 4.1 ± 0.4 L/min/m ²	55 ± 3 5.4 ± 0.7 L/min/m ²
Jardin et al. [15] 90 patients	LVEF 44 ± 16% CI 3.6 ± 0.3 L/min/m ²	52 ± 14% 3.7 ± 0.4 L/min/m ²
Veillard-Baron et al. [25] 67 patients	LVEF 49 ± 18% CI 3.1 ± 0.9 L/min/m ²	55 ± 15% 3.8 ± 1.3 L/min/m ²
Kumar et al. [32] 23 patients	LVEF 50 ± 5% CI 2.78 ± 0.3 L/min/m ²	57 ± 4% 3.01 ± 0.3 L/min/m ²

Il trattamento migliore della disfunzione miocardica è insito nel management della sepsi. Tre interventi terapeutici devono essere presi in considerazione. Il primo è l'espansione volemica. Parker et al. hanno suggerito che la massiva infusione di liquidi mantiene un normale indice cardiaco, nonostante una contrattilità cardiaca significativamente compromessa, attraverso un adattamento al precarico.⁷⁰ Tuttavia, l'incidenza della dilatazione è limitata e il sovraccarico di fluidi è deleterio per la sopravvivenza. Nello studio di Ognibene et al. l'infusione di volume non era in grado di ristabilire una normale funzione ventricolare sinistra e smascherava una curva di Frank-Starling piatta in 21 pazienti con shock settico.²¹⁶ Nello studio di Vieillard-Baron, lo stroke index del ventricolo sinistro non correlava con il volume telediastolico ventricolare sinistro, ma correlava fortemente con la frazione di eiezione ventricolare sinistra.¹⁸⁵ Tuttavia, l'espansione volemica deve sempre essere proposta per prima per ristabilire il volume ematico centrale in caso di ipovolemia relativa o assoluta.

Questo approccio ha lo scopo di provvedere ad una adeguata perfusione. Mantenere una pressione arteriosa stabile è molto importante per ristabilire la pressione di perfusione tissutale, e quindi un adeguato flusso ematico. La noradrenalina è il vasopressore di scelta quando un paziente non sia responsivo ai fluidi.

La seconda opzione terapeutica è costituita dall'infusione di un farmaco inotropo, come la dobutamina, un agente beta-agonista. Alcuni riservano questo trattamento ai pazienti con shock persistente, acidosi lattica e oliguria. In questa situazione la dobutamina aumenta la frazione di eiezione e l'indice cardiaco. In che misura tale trattamento possa migliorare la prognosi del paziente non è noto.

Tuttavia, è noto che la risposta cardiovascolare alla dobutamina predice l'outcome della sepsi. Vallet et al.²¹⁷ usando una dose di 10 µg/kg/min e Rhodes et al.¹⁹² usando una dose di 5 µg/kg/min hanno segnalato che i pazienti con un aumentato consumo di ossigeno (>15%) in risposta all'infusione di dobutamina avevano un maggiore tasso di sopravvivenza. Questo è stato correlato ad un significativo aumento dell'indice cardiaco e del rilascio di ossigeno.^{192, 217} Più recentemente, Kumar et al.¹⁹³ hanno eseguito un test infondendo 5,10 e 15 µg/kg/min di dobutamina in 23 pazienti con shock settico. Essi hanno inoltre riscontrato che la sopravvivenza era associata a un aumento della performance cardiaca e dell'indice di contrattilità del ventricolo sinistro. Sono tuttavia richiesti altri studi per stabilire se gli inotropi debbano essere utilizzati per il trattamento della cardiomiopatia settica.

Il levosimendan, un nuovo calcio-sensibilizzante, è stato inoltre proposto per trattare la cardiomiopatia settica. Esso può migliorare non solo la funzione del ventricolo sinistro, ma anche di quello destro nel contesto della sepsi. Barraud et al. in conigli trattati con endotossina hanno riportato che l'elastanza del ventricolo sinistro era ristabilita durante l'infusione del farmaco.¹²⁶

Uno dei farmaci utilizzati nella sepsi è l'infusione di noradrenalina la cui indicazione è legata alla presenza di vasoplegia. La noradrenalina però, proprio perché aumenta il postcarico, può smascherare la compromissione della contrattilità cardiaca.¹⁸¹ (vedi figura 8)

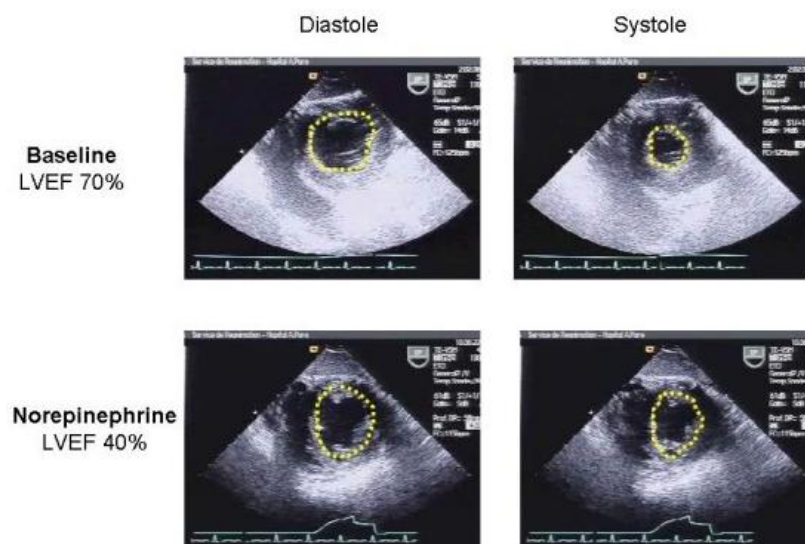


Figura 8. Ecocardiografia transesofagea, proiezione asse corto, in un paziente con shock settico in condizioni basali dopo la rianimazione iniziale (in alto) e dopo alcune ore di infusione di noradrenalina (in basso). Notare come il ripristino di un normale post-carico abbia smascherato la compromissione della contrattilità cardiaca. LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra. (Immagine riadattata da Vieillard-Baron et al.¹⁸¹)

Tuttavia, alcuni autori hanno suggerito che la somministrazione di noradrenalina al contrario sia indicata per ristabilire la pressione arteriosa media nelle fasi precoci di shock settico con conseguente aumento della gittata cardiaca mediante un aumento sia del precarico che della contrattilità cardiaca.²¹⁸ Per cui anche l'indicazione alla terapia con noradrenalina nella sepsi necessita ancora di conferme, mediante studi clinici appropriati.

4. STUDIO CLINICO

4.1. Scopo

Lo scopo del presente studio è stato valutare ecocardiograficamente la funzione ventricolare sistolica e diastolica, sinistra e destra, e le pressioni nelle sezioni destre, in pazienti con diagnosi di sepsi, sepsi grave o shock settico ammessi presso l'unità di terapia intensiva. In particolare è stata studiata la funzione ventricolare destra, data la scarsità di studi presenti in letteratura a tal proposito.

4.2. Materiali e metodi

Sono stati studiati 9 pazienti, ricoverati nel periodo Febbraio 2014-Luglio 2014 presso la 4° U.O. Anestesia e Rianimazione Universitaria di Pisa, con diagnosi di sepsi grave o shock settico. I criteri per la definizione di tale condizione sono quelli riportati dall'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference.⁴ Tutti i pazienti sono stati trattati seguendo le linee guida della Surviving Sepsis Campaign⁷⁶, oltre all'uso, in tre pazienti, di tecniche di emoperfusione extracorporee (CPFA e Toraymyxin).

Sono stati esclusi dallo studio:

- Pazienti che non soddisfacevano la diagnosi di sepsi
- Pazienti con età < 18 anni
- Pazienti con disfunzione valvolare
- Pazienti con disfunzione cardiaca pre-esistente
- Pazienti con diagnosi di BPCO pre-esistente.

Sono state eseguite, per ogni paziente incluso nello studio, due rilevazioni ecocardiografiche: al tempo 0, corrispondente al momento della stabilizzazione del quadro clinico attraverso le terapie convenzionali, e a 72 ore.

Gli altri parametri considerati sono stati:

- Parametri fisiologici: frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa, saturazione di ossigeno e temperatura corporea.
- Esami ematochimici: procalcitonina, troponina HS e BNP
- Esami colturali

- Ecocardiogramma:

Nei soggetti arruolati sono stati misurati i parametri di funzione ventricolare sinistra e destra e di funzione valvolare secondo le correnti linee Guida EAE-ASE (2005-2010). I volumi del ventricolo sinistro (telediastolico e telesistolico) sono stati misurati e ed è stata calcolata la frazione di eiezione con il metodo biplano modificato secondo Simpson (Lang et. Al, 2005). La cinetica regionale del ventricolo sinistro è stata valutata con un modello a 17-segmenti (Lang et. Al, 2005). In tutti gli studi la cinetica parietale segmentale è stata valutata semi-quantitativamente classificata come: normale = 1; marcatamente ipocinetico, marcata riduzione del movimento endocardico e dell'ispessimento = 2; acinetico, assenza di movimento verso l'interno e dell'ispessimento = 3; e discinesia, movimento paradossale in sistole = 4. L'indice della cinetica parietale segmentale del ventricolo sinistro (WMSI) è stata ottenuta dividendo la somma dei singoli segmenti per il numero di segmenti interpretabili.

La funzione diastolica del ventricolo sinistro è stata valutata utilizzando la tecnica Doppler pulsato, dalla proiezione apicale quattro camere, con il volume del campione posto al livello dei lembi della valvola mitrale, ed è stata calcolata la velocità di flusso transmitralico acquisendo tre cicli cardiaci consecutivi. E' stato utilizzato anche il Doppler tissutale per misurare il movimento della parete laterale basale e del setto basale, con le opportune regolazioni del guadagno e dei filtri per eliminare il rumore di fondo. Gli indici ricavati sono stati: il picco di velocità miocardica precoce (e') e tardiva (a') e il rapporto tra il picco precoce della velocità transmitralica ottenuta con il Doppler pulsato ed e' (E/e'). L'indice ottenuto sulla parete laterale ($lat-E/e'$) e quello medio tra i valori e' della parete laterale e del setto ($lat-set E/e'$) correlano con le pressioni di riempimento ventricolare sinistro e con gli indici di rigidità LV ottenuti invasivamente nei soggetti con normale funzione ventricolare sinistra (Nagueh et al., 2009). E' stata anche calcolata anche la pressione sistolica

polmonare ottenendo la velocità del rigurgito transtricuspidale ed applicando l'equazione di Bernoulli (Nagueh et al., 2009).

La stima della funzione sistolica del ventricolo destro (RV) è stata effettuata mediante due modalità: con la tecnica M-mode, ponendo il cursore sulla porzione basale della parete libera del ventricolo destro, ottenendo il movimento anulare della tricuspide (TAPSE) (n.v. > 16 mm), e con la tecnica TDI è stato valutato l'indice sistolico mediante il picco della velocità sistolica dell'onda S (RV-S ' v.n.> 10 cm/sec) (Rudski et al., 2010). Per ottenere una velocità ottimale dell'anulus tricuspidale è stato posizionato il cursore 1 cm all'interno della porzione basale della parete laterale RV in modo da acquisire l'escursione longitudinale sia in sistole che in diastole, una particolare attenzione è stata posta nello scegliere un alto frame rate per l'acquisizione e di allineare il fascio ultrasonoro parallelamente alla parete in esame (Rudski et al., 2010).

Un altro indice utilizzato per valutare la funzione sistolica del ventricolo destro è l'accorciamento frazionale dell'area ventricolare destra (RV FAC), ottenuto mediante la misura dell'area telediastolica e telesistolica ventricolare destra in proiezione apicale quattro camere, e definito come $(\text{area telediastolica} - \text{area telesistolica}) / \text{area telediastolica} \times 100$. Questo è uno dei metodi raccomandati per la stima quantitativa della funzione ventricolare destra, con un limite inferiore di riferimento del 35%. (vedi figura 9).

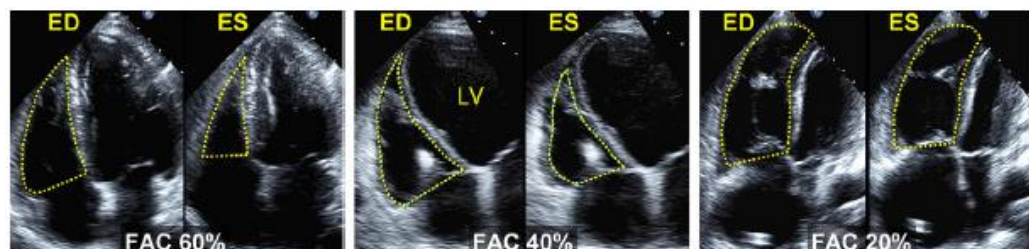


Figura 9. Esempi di RV FAC.

Il bordo endocardico è tracciato nella proiezione apicale quattro camere, a fine diastole (ED) e a fine sistole (ES). A sinistra, soggetto normale (RV FAC 60%), al centro ventricolo destro moderatamente dilatato (RV FAC 40%), a destra ventricolo destro marcatamente dilatato (RV FAC 20%).

Inoltre è stata fatta la valutazione dell'indice Tei del ventricolo destro, anche conosciuto come indice di performance miocardica del ventricolo

destro (RV MPI) mediante la tecnica Doppler tissutale. Questo indice esplora la funzione globale (sistolica e diastolica) ventricolare, ed esprime il rapporto tra la somma del tempo di contrazione e di rilascio isovolumetrici ($IVCT+IVRT= TCO$) e il tempo di eiezione ventricolare (ET). L'indice cresce se aumenta la durata dei tempi di contrazione e rilascio isovolumetrici che sono, rispettivamente, l'espressione della disfunzione sistolica e diastolica ventricolare destra.

L'indice Tei misurato con il Doppler tissutale si esegue posizionando il volume campione a livello dell'anulus tricuspidalico, e calcolando il tempo di eiezione (ET, corrispondente al tempo di contrazione sistolica S') e il tempo di chiusura apertura della valvola tricuspide (TCO, comprendente il tempo di contrazione isovolumetrica, il tempo di contrazione sistolica e il tempo di rilascio isovolumetrico), con il vantaggio che la misurazione è eseguita in un'unica immagine (vedi figura 10).

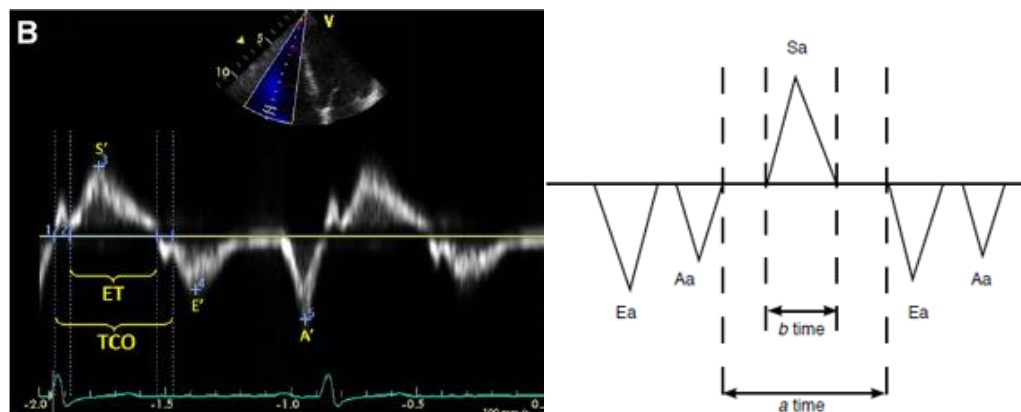


Figura 10. Calcolo dell'indice Tei mediante doppler tissutale. A sinistra, indice $Tei = (TCO-ET)/ET$, S' = velocità di picco sistolico tricuspiale, E' = velocità diastolica precoce, A' = velocità diastolica tardiva. A destra, indice $Tei = (a-b)/b$, dove a corrisponde al TCO e b corrisponde all'ET, S_a = velocità di picco sistolico tricuspiale, E_a = velocità diastolica precoce, A_a = velocità diastolica tardiva.

Il limite superiore di riferimento è 0,55 con il Doppler tissutale. Tale approccio è realizzabile nella maggior parte dei pazienti con o senza rigurgito tricuspidalico; si tratta di un indice riproducibile, e inoltre, essendo ricavabile con tecnica Doppler, ha il vantaggio di essere

facilmente calcolabile anche in presenza di immagini di cattiva qualità e di non dipendere dalla complessa geometria della camera ventricolare destra.

- Infine sono stati considerati i dosaggi dei farmaci vasopressori e inotropi, e sono stati calcolati l'Inotropic Score¹, un indicatore dell'utilizzo di catecolamine e inotropi, e il Vasopressor dependency index (VDI)², un indice che esprime il grado di dipendenza della pressione arteriosa media dalle dosi dei suddetti farmaci. Infatti, nella pratica clinica, la dose di vasopressori è titolata periodicamente in base alla pressione arteriosa. Pertanto la relazione dose-risposta tra le due variabili (VDI) può essere utilizzata come surrogato del grado di compromissione emodinamica. Maggiore è il VDI, maggiore è la richiesta di vasopressori.

4.3. Risultati

Sono stati arruolati 9 pazienti, 6 maschi e 3 femmine, con età media di 64.33 ± 12.12 anni. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella 6.

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti arruolati

	Età	Sesso	Patologie preesistenti	Motivo della sepsi	Esami colturali
Pz 1	75	M	Ipertensione, DM tipo II, Etp renale (pregressa nefrectomia sinistra)	Perforazione intestinale (pregressa emicolectomia)	Enterobacter cloacae, enterobacter faecium
Pz 2	42	M	Etp colon, fistola retto-vescicale	Intervento chirurgico in urgenza di decompressione addominale + colonstomia sx in megacolon tossico	Nessun germe isolato

¹ Inotropic score = (dose dopamina x 1) + (dose dobutamina x 1) + (dose noradrenalina x 100) + (dose adrenalina x 100) + (dose fenilefrina x 100), dosi espresse in µg/kg/min.

² Vasopressor dependency index (VDI) = Inotropic score/MAP.

Pz 3	78	M	Ipertensione, Etp vescicale (pregressa cistectomia e ureteroileostomia sec. Bricker)	Perforazione intestinale	Klebsiella pneumoniae KPC
Pz 4	53	F	Obesità patologica (bendaggio gastrico), rene policistico (trapianto renale con rigetto acuto), insufficienza respiratoria, pregresse emorragie subaracnoidee	Sepsi di origine sconosciuta	Klebsiella pneumoniae KPC
Pz 5	69	M	Etp vescicale (cistectomia radicale e nefroureterectomia sinistra, con nefrostomia destra)	Pielonefrite acuta	Nessun germe isolato
Pz 6	54	F	Monorene funzionale (verosimilmente in calcolosi) con nefrostomia sinistra	Ematoma perirenale	Nessun germe isolato
Pz 7	64	M	Non note	Pancreatite acuta necrotico-emorragica	Serratia marcescens, enterococcus faecium
Pz 8	71	F	DM tipo II, arteriopatia obliterante arti inferiori, insufficienza renale cronica, vescica neurologica, fibrillazione atriale	Ascesso addomino-vulvare	Nessun germe isolato
Pz 9	73	M	Ipertensione, carcinoma renale a cellule chiare metastatico	Deiscenza anastomotica (pregressa gastrectomia)	Escherichia Coli, Streptococcus parasanguis

Quattro pazienti avevano come diagnosi di ammissione una complicanza infettiva di una patologia gastro-intestinale, per due pazienti la sepsi era legata infezioni complicate del tratto urinario, per un paziente a una pancreatite necrotico-emorragica, un paziente presentava un ascesso addomino-vulvare, e in un paziente non è stato possibile determinare la causa della sepsi.

I materiali di cui è stata accertata la colonizzazione sono stati l'emocoltura per due pazienti, il liquido di versamento peritoneale per un paziente, e siti di infezione multipli per due pazienti.

La media dei principali parametri rilevati all'ingresso e dopo 72 ore è riportata in tabella 7. Per nessuno di essi si osserva un miglioramento statisticamente significativo.

Tabella 7. Media dei principali parametri valutati

	Tempo 0	72 h	p value
Temperatura corporea (°C)	36.38±1.33	36.08±0.63	0.623
Frequenza cardiaca (bpm)	80.11±16.61	78.83±17.84	0.889
Pressione arteriosa media (MAP) (mmHg)	86.11±8.30	92.81±14.02	0.234
Dose di vasoattivi (noradrenalina µg/kg/min)	0.17±0.06	0.16±0.17	0.914
Inotropic Score	15.45±8.19	14.31±16.74	0.874
Vasopressor dependency index (VDI)	0.18±0.11	0.16±0.21	0.813
Procalcitonina	27 (0.85-38)	3.82 (0.35-2.55)	0.285
Troponina HS	32.63±17.05	23.67±26.58	0.456
BNP	313.83±363.09	299±423.37	0.949

Parametri ecocardiografici ventricolo sinistro

I principali indici della fase sistolica del ventricolo sinistro in fase acuta sono entro i valori normali, come mostrato in tabella 8. La portata cardiaca e la

frazione di eiezione sono conservate e non si è osservata una dilatazione ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda la funzione diastolica, vi è evidenza di valori ai limiti alti, il che potrebbe correlare con pressioni di riempimento ventricolare sinistro lievemente aumentate (tabella 8).

Tabella 8. Principali indici della fase sistolica e diastolica del ventricolo sinistro al tempo 0 e a 72 ore.
LVTDD, diametro telediastolico del ventricolo sinistro; LVTSD, diametro telesistolico del ventricolo sinistro; LVTDV, volume telediastolico del ventricolo sinistro; LVTSV, volume telesistolico del ventricolo sinistro; EF, frazione di eiezione; CO, portata cardiaca.

Parametri:	Tempo 0	72h	p value
LVTDD (mm)	44±3.55	43.75±4.5	0.918
LVTSD (mm)	28.75±6.11	28±3.16	0.825
LVTDV (ml)	84.63±21.32	88.60±22.81	0.756
LVTSV (ml)	32.25±11.27	31.80±9.12	0.942
EF (%)	62.25±8.96	63.6±7.7	0.786
CO (l/min)	5.6±2.03	6.9±2.18	0.454
Lat E/e'	7.05±2.73	9.16±6.78	0.443
Lat-set E/e'	8.85±2.99	9.78±5.52	0.697

Parametri ecocardiografici ventricolo destro

Le dimensioni ventricolari destre risultano ai limiti alti della norma. (tabella 9)
Gli indici di funzione sistolica valutati, ovvero l'escursione sistolica dell'anello tricuspide (TAPSE), l'accorciamento frazionale dell'area ventricolare (RV FAC) e la velocità di picco sistolica tricuspide (S' tric), rientrano nei valori normali. Tuttavia, la RV FAC è ai limiti bassi della norma, nonostante la terapia con inotropi. L'indice Tei, che, come già detto, esplora la funzione sia sistolica che diastolica del ventricolo destro, risulta invece aumentato rispetto al valore soglia di 0.55. Inoltre esso subisce un miglioramento non-statisticamente significativo a 72 ore. (vedi figura 10)

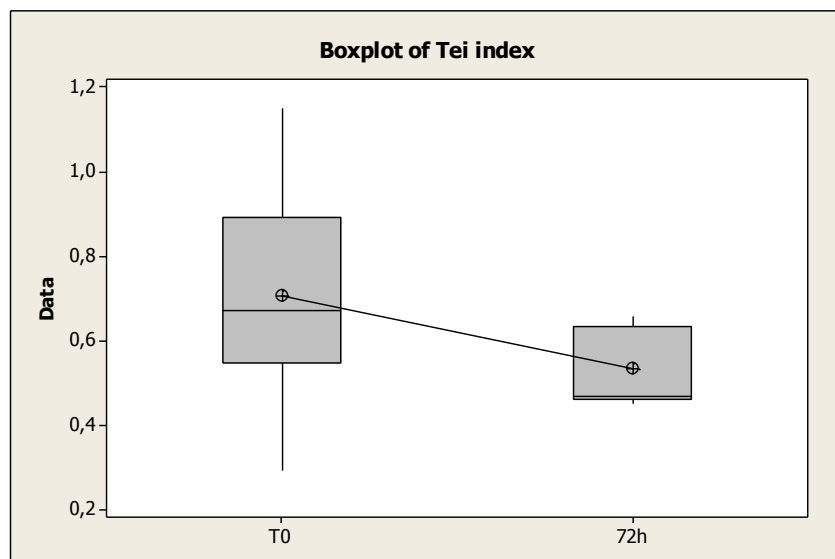


Figura 10. Miglioramento dell'indice Tei dal tempo 0 a 72 ore.

Il rapporto e'/a' tra velocità diastolica precoce (e') e successiva alla contrazione atriale (a') è ai limiti bassi della norma, indicando una tendenza alla disfunzione diastolica destra.

Tabella9. Principali indici di valutazione del ventricolo destro e delle pressioni polmonari.

Parametri:	Tempo 0	72 h	p value
RV bas (mm)	31.13±4.26	30±3.39	0.628
RV mid (mm)	27.38±5.18	25.8±2.86	0.55
TAPSE (mm)	24.25±4.68	24.2±4.44	0.985
RV FAC (%)	35.25±14.5	34.98±13.64	0.974
S' tric (cm/s)	19.13±3.98	16.4±5.41	0.316
e'/a' Tric	0.64±0.2	0.75±0.23	0.397
RVTEi	0.71±0.26	0.53±0.1	0.188
SPAP (mmHg)	29.5±4.6	32.6±10.99	0.576
mPAP (mmHg)	19.7±2.76	21.56±6.59	0.576

Un'altra evidenza riscontrata è che il RV Tei presenta una relazione lineare con i principali biomarcatori di disfunzione cardiaca: il BNP ($R= 0.879$, $p=0.049$) (figura 11) e la Troponina ($R= 0.802$; $p=0.03$) (figura 12).

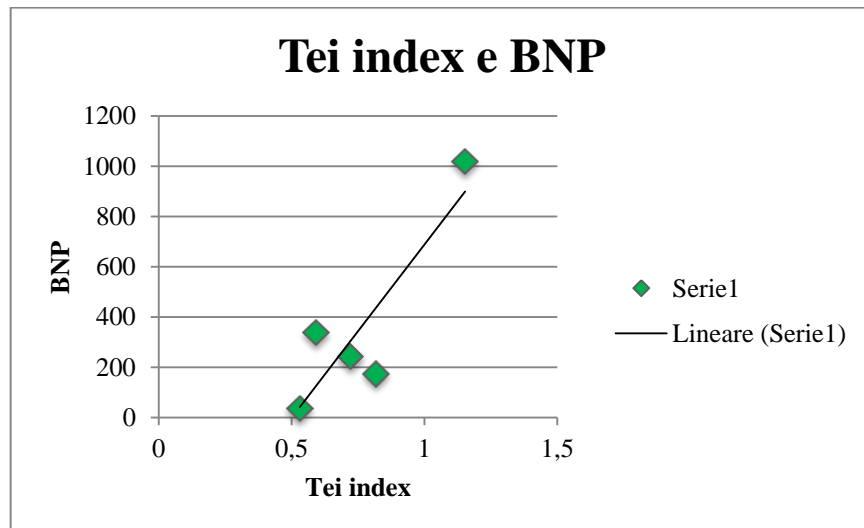


Figura 11. Regressione lineare tra Tei index e BNP.

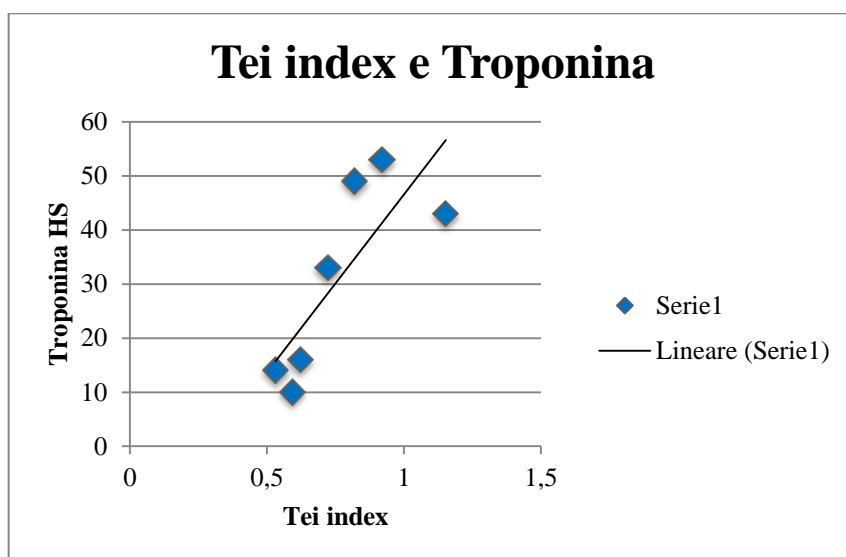


Figura 12. Regressione lineare tra Tei index e Troponina HS.

Inoltre, le pressioni sistolica e media polmonari (SPAP e mPAP) sono lievemente aumentate ma non vi è una relazione lineare tra i valori di SPAP e l'indice Tei del ventricolo destro ($R=0.119$, $p=0.779$).

Valutando poi l'impatto della terapia sulla disfunzione destra, vi è l'evidenza di una relazione lineare inversa tra il RV Tei e le dosi di noradrenalina somministrate ai pazienti in shock settico nelle fasi precoci ($R=0.874$, $p=0.05$),

che indica un effetto positivo del vasopressore sulla funzionalità del ventricolo destro (figura 13). Andando a calcolare l'indice di dipendenza dai vasopressori e inotropi (VDI), dato dal rapporto tra Inotropic score e MAP, è evidente come anch'esso sia correlato inversamente all'indice Tei del ventricolo destro ($R=0.936$, $p=0.006$) (figura 14). È invece assente una correlazione tra il RV Tei e la MAP ($R=0.506$, $p=0.2$).

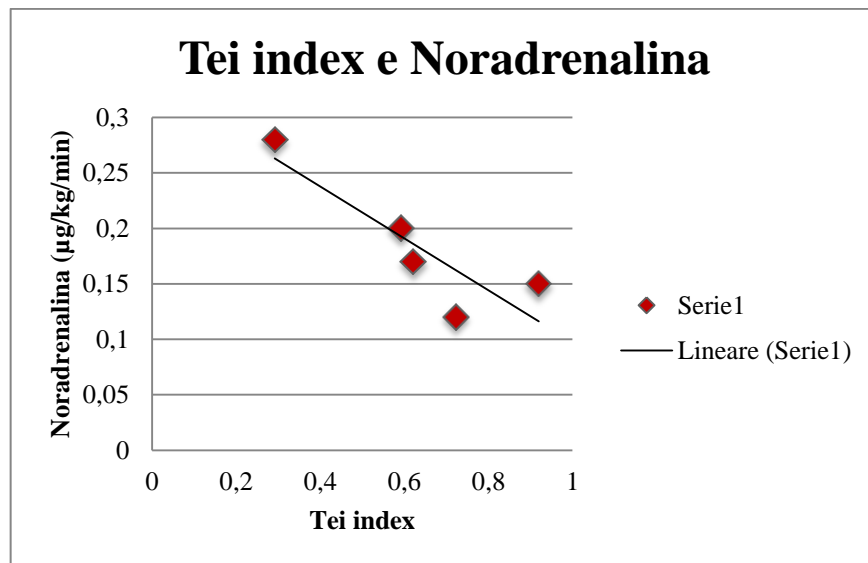


Figura 13. Regressione lineare tra Tei index e dosi di Noradrenalina

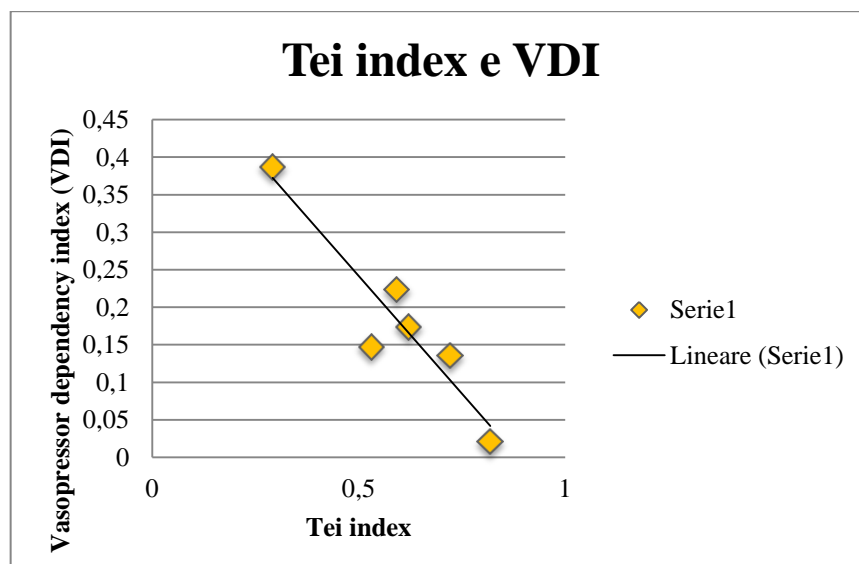


Figura 14. Regressione lineare tra Tei index e Vasopressor Dependency Index (VDI).

4.4. Discussione

Dalle valutazioni ecocardiografiche dei 9 pazienti esaminati emerge che la funzione sistolica del ventricolo sinistro è conservata al momento della fase acuta della sepsi. Bisogna però considerare che al momento della prima valutazione i pazienti arruolati ricevevano già inotropi e vasopressori. Inoltre, la maggior parte di essi (7 su 9 pazienti) effettuava terapie sostitutive extrarenali continue, e su due pazienti, ancor prima della prima rilevazione ecocardiografica, era stata praticata la rimozione di endotossine (Toraymyxin): è noto che queste terapie hanno un impatto positivo sull'emodinamica, e verosimilmente sulla funzione cardiaca. Inoltre, sebbene il concetto di cardiomiopatia settica sia spesso associato a quello di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, essa non è osservata in maniera costante nei vari studi. Questo è legato anche all'uso di parametri, come la LVEF, che non prescindono dalle resistenze vascolari sistemiche, notoriamente ridotte in questo tipo di pazienti.

Per quanto concerne la funzione diastolica, nei pazienti arruolati in questo studio vi è una certa tendenza a valori alti di riempimento ventricolare sinistro, come dimostrato dal rapporto E/e' ai limiti superiori della norma.

Ad ogni modo, ciò a cui si assiste nella nostra casistica è una disfunzione prevalentemente a carico del ventricolo destro. Questo è dimostrato dall'aumento dell'indice Tei o indice di performance del ventricolo destro, che mostra un miglioramento dopo 72 ore dall'inizio delle terapie. Tale miglioramento non è statisticamente significativo, ma probabilmente questo è dovuto al numero esiguo di pazienti attualmente arruolati.

Inoltre la disfunzione ventricolare destra è certificata dall'aumento di due importanti marcatori di disfunzione miocardica, il BNP e la Troponina, con cui il RV Tei presenta una correlazione lineare, pur in assenza di una dilatazione delle camere cardiache e di un danno ischemico ecograficamente evidente.

Entrambi questi marcatori sono risultati dai vari studi come importanti predittori di gravità della sepsi e di mortalità, e ciò potrebbe suggerire il potenziale ruolo prognostico del RV Tei.

Bisogna inoltre sottolineare che la risposta del ventricolo destro alla sepsi è complessa, e il ricorso a sistemi di ventilazione a pressione positiva complica ulteriormente una sua valutazione obiettiva. A causa della nota sensibilità del ventricolo destro alle variazioni delle resistenze polmonari indotte da una varietà di fattori, inclusi la ventilazione meccanica, la PEEP, l'ipossiemia, l'acidosi e la terapia con vasopressori, abbiamo valutato se nei pazienti arruolati vi fosse una relazione tra l'aumento dell'indice Tei e la SPAP. La mancata correlazione tra queste due variabili indica che l'indice Tei, nonostante sia un parametro carico-dipendente, non sia in questo caso legato al post-carico, per cui il suo aumento potrebbe essere associato ad un'alterazione intrinseca della funzione sistolica e diastolica del ventricolo destro.

Il passo successivo è stato valutare quale fosse l'effetto della terapia, in particolare di quella con vasopressori, sulla funzione ventricolare destra.

Infatti, vi sono studi contrastanti a proposito dell'impatto della noradrenalina sulla funzione cardiaca nella sepsi: l'effetto negativo è legato all'aumento del post-carico, mentre l'effetto positivo è dato dall'aumento del pre-carico e della contrattilità cardiaca.

Dai nostri risultati è emersa una relazione inversa tra il RV Tei e le dosi di noradrenalina, somministrata in infusione continua. Tale relazione indica che i pazienti che ricevono un dosaggio maggiore del vasoattivo presentano una miglior funzionalità globale del ventricolo destro. Ci siamo allora chiesti quale potesse essere il motivo di tale relazione. A tal proposito, i possibili benefici dei vasopressori sulla funzione ventricolare destra possono essere legati a diversi fattori. In primo luogo bisogna sottolineare come la perfusione coronarica del ventricolo destro, al contrario di quella del ventricolo sinistro, si verifichi durante l'intero ciclo cardiaco: perché ciò avvenga è necessario che la pressione arteriosa media superi la pressione intraventricolare. In quest'ottica la noradrenalina, aumentando la MAP, favorisce la perfusione ventricolare destra. In secondo luogo, la noradrenalina, agendo sui recettori β_1 -adrenergici, ha un effetto inotropo positivo su entrambi i ventricoli, se pur in maggior misura sul sinistro, a causa della maggiore densità recettoriale. Per quanto riguarda i nostri pazienti, la

pressione arteriosa media è tale da garantire un'adeguata perfusione coronarica al ventricolo destro sia in sistole che in diastole, e inoltre non correla con l'indice Tei. Questo, se aggiunto alla correlazione inversa tra RV Tei e il VDI, fa capire come l'effetto positivo della noradrenalina sulla funzione destra sia in questo caso legato ad un effetto centrale, sia diretto che indiretto, piuttosto che alle conseguenze dell'azione del vasopressore sul circolo periferico. In quest'ottica lo shock settico non va visto solo come un tipo di shock distributivo, ma la compromissione emodinamica che si verifica coinvolge il sistema cardiovascolare nella sua interezza.

4.5. Limitazioni dello studio

Questo studio presenta delle limitazioni. La prima è legata al numero limitato di pazienti analizzati, per cui è nostra intenzione continuare a valutare i pazienti con sepsi. Un altro limite è dato dal fatto che l'indice Tei è dipendente dallo stato volêmico del paziente, che negli stati settici presenta una grande variabilità, essendo influenzato da diversi fattori, non ultimo la fluidoterapia. Cercheremo quindi di raccogliere precisamente i dati relativi alla fluidoterapia nei pazienti per poter valutare la relazione con la funzione ventricolare destra.

5. CONCLUSIONI

In questo studio preliminare sulla valutazione della funzione ventricolare sinistra e destra nei pazienti con sepsi grave e shock settico abbiamo rilevato la presenza di una disfunzione ventricolare destra diastolica e sistolica che correla con i biomarkers di compromissione miocardica. Data l'assenza di una correlazione tra indice Tei e pressioni polmonari, è ragionevole pensare che tale disfunzione sia di natura intrinseca, piuttosto che legata all'aumento del post-carico. Ad ogni modo, la disfunzione destra risulta essere transitoria, in quanto a 72 ore l'indice Tei risulta nella norma. Inoltre è emersa una relazione inversa tra l'indice Tei e il dosaggio di noradrenalina, che indica un potenziale beneficio del vasopressore sulla funzione del ventricolo destro. Tale beneficio sembra essere legato ad un effetto del vasopressore a livello centrale, e non solo alla sua azione sulla circolazione periferica.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012; **10**(6): 701-6.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2013; **369**(9): 840-51.
3. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992; **101**(6): 1481-3.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003; **31**(4): 1250-6.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001; **29**(7): 1303-10.
6. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical care*. 2004; **8**(4): 222-6.
7. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep*. 2005; **7**(5): 329-34.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003; **348**(16): 1546-54.
9. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Critical care medicine*. 2005; **33**(11): 2555-62.
10. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, Cade JF, Visvanathan K. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Critical care medicine*. 2005; **33**(1): 71-80.
11. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007; **35**(5): 1244-50.
12. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical care*. 2006; **10**(2): R42.
13. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004; **30**(4): 589-96.
14. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J*. 2006; **47**(3): 385-97.
15. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva anestesiologica*. 2013; **79**(9): 993-1002.
16. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010; **376**(9749): 1339-46.
17. Berkley JA, Maitland K, Mwangi I, Ngetsa C, Mwarumba S, Lowe BS, et al. Use of clinical syndromes to target antibiotic prescribing in seriously ill children in malaria endemic area: observational study. *Bmj*. 2005; **330**(7498): 995.
18. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Critical care medicine*. 2006; **34**(10): 2576-82.
19. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010; **303**(24): 2495-503.

20. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Annals of internal medicine*. 1990; **113**(3): 227-42.
21. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Critical care medicine*. 2012; **40**(3): 754-61.
22. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008; **8**(1): 32-43.
23. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997; **112**(1): 235-43.
24. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; **140**(6): 805-20.
25. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *The Journal of clinical investigation*. 2012; **122**(8): 2711-9.
26. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical care medicine*. 2010; **38**(2 Suppl): S26-34.
27. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Annals of surgery*. 1977; **186**(3): 241-50.
28. Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2012; **30**: 313-35.
29. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; **306**(23): 2594-605.
30. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Grayson MH, Osborne DF, Wagner TH, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *Journal of immunology*. 2002; **168**(5): 2493-500.
31. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmieg RE, Jr., Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *Journal of immunology*. 2001; **166**(11): 6952-63.
32. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Critical care medicine*. 2007; **35**(10): 2408-16.
33. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; **364**(9433): 545-8.
34. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British journal of anaesthesia*. 2011; **107**(1): 57-64.
35. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; **464**(7285): 104-7.
36. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2004; **32**(9): 1825-31.
37. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(8): 588-95.
38. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Critical care medicine*. 2007; **35**(1): 33-40.
39. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical care*. 2002; **6**(6): 500-8.
40. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, Smith S, Jacobs LA. Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery*. 1995; **117**(5): 520-30.
41. Walley KR. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *Journal of applied physiology*. 1996; **81**(2): 885-94.

42. Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *Journal of applied physiology*. 1992; **72**(1): 259-65.
43. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical care medicine*. 1999; **27**(7): 1369-77.
44. Vicaut E, Hou X, Payen D, Bousseau A, Tedgui A. Acute effects of tumor necrosis factor on the microcirculation in rat cremaster muscle. *The Journal of clinical investigation*. 1991; **87**(5): 1537-40.
45. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, Fessler HE, Robotham JL. Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Critical care medicine*. 1996; **24**(8): 1345-51.
46. Dixon B. The role of microvascular thrombosis in sepsis. *Anaesthesia and intensive care*. 2004; **32**(5): 619-29.
47. Yoshikawa T, Tanaka KR, Guze LB. Infection and disseminated intravascular coagulation. *Medicine*. 1971; **50**(4): 237-58.
48. Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Critical care medicine*. 1995; **23**(2): 265-71.
49. Machiedo GW, Powell RJ, Rush BF, Jr., Swislocki NI, Dikdan G. The incidence of decreased red blood cell deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple-system organ failure. *Archives of surgery*. 1989; **124**(12): 1386-9.
50. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF, Jr., Dikdan G. Oxygen free radicals: effect on red cell deformability in sepsis. *Critical care medicine*. 1991; **19**(5): 732-5.
51. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF, Jr. Decreased red blood cell deformability and impaired oxygen utilization during human sepsis. *Am Surg*. 1993; **59**(1): 65-8.
52. Todd JC, 3rd, Mollitt DL. Effect of sepsis on erythrocyte intracellular calcium homeostasis. *Critical care medicine*. 1995; **23**(3): 459-65.
53. Todd JC, 3rd, Poulos ND, Davidson LW, Mollitt DL. Role of the leukocyte in endotoxin-induced alterations of the red cell membrane. Second place winner of the Conrad Jobst Award in the Gold Medal paper competition. *Am Surg*. 1993; **59**(1): 9-12.
54. Friederichs E, Meiselman HJ. Effects of calcium permeabilization on RBC rheologic behavior. *Biorheology*. 1994; **31**(2): 207-15.
55. Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998; **157**(2): 421-7.
56. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical care*. 2004; **8**(6): 462-8.
57. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care * 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002; **57**(6): 540-6.
58. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; **172**(7): 798-806.
59. Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; **2**(3): 214-20.
60. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; **171**(12): 1328-42.
61. Haddad JJ. Science review: redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for hypoxia-inducible factor-1alpha. *Critical care*. 2003; **7**(1): 47-54.
62. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Francoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol*. 2004; **14**(1): 21-33.
63. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis-culprit and victim. *Critical care*. 2005; **9**(1): 37-44.
64. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European journal of pharmacology*. 2003; **463**(1-3): 235-72.

65. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Critical care clinics*. 2005; **21**(2): 177-96.
66. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine*. 1999; **25**(7): 686-96.
67. Wan L, Bellomo R, Di Giandomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Current opinion in critical care*. 2003; **9**(6): 496-502.
68. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Critical care*. 2005; **9**(4): R363-74.
69. Cohen RI, Hassell AM, Marzouk K, Marini C, Liu SF, Scharf SM. Renal effects of nitric oxide in endotoxemia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; **164**(10 Pt 1): 1890-5.
70. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of internal medicine*. 1984; **100**(4): 483-90.
71. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International journal of cardiology*. 2004; **95**(1): 13-7.
72. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *The Journal of clinical investigation*. 1985; **76**(4): 1539-53.
73. Zhu X, Bernecker OY, Manohar NS, Hajjar RJ, Hellman J, Ichinose F, et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ contributes to abnormal myocyte Ca²⁺ handling and shortening in sepsis. *Critical care medicine*. 2005; **33**(3): 598-604.
74. Barth E, Radermacher P, Thiemermann C, Weber S, Georgieff M, Albuszies G. Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock. *Critical care medicine*. 2006; **34**(2): 307-13.
75. Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005; **111**(20): 2596-604.
76. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013; **41**(2): 580-637.
77. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Critical care medicine*. 2000; **28**(8): 2758-65.
78. Trager K, DeBacker D, Radermacher P. Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Current opinion in critical care*. 2003; **9**(4): 271-8.
79. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001; **345**(19): 1368-77.
80. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment. *Journal of critical care*. 2008; **23**(1): 138-47.
81. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU. Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis*. 2007; **7**: 103.

82. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008; **14**(4): 391-3.
83. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *Journal of medical microbiology.* 2002; **51**(5): 433-42.
84. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, Camus D, Odds F, Tabouret M, et al. Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *Journal of clinical microbiology.* 2004; **42**(1): 164-71.
85. Sendid B, Dotan N, Nseir S, Savaux C, Vandewalle P, Standaert A, et al. Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; **15**(12): 1868-77.
86. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2001; **20**(12): 864-70.
87. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.* 2014; **46**(1): 1-12.
88. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock (Augusta, Ga).* 2005; **23**(6): 488-93.
89. Rice TW, Wheeler AP, Morris PE, Paz HL, Russell JA, Edens TR, et al. Safety and efficacy of affinity-purified, anti-tumor necrosis factor-alpha, ovine fab for injection (CytoFab) in severe sepsis. *Critical care medicine.* 2006; **34**(9): 2271-81.
90. Lvovschi V, Arnaud L, Parizot C, Freund Y, Juillien G, Ghillani-Dalbin P, et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. *PloS one.* 2011; **6**(12): e28870.
91. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine.* 2012; **57**(3): 332-6.
92. Hatada T, Wada H, Nobori T, Okabayashi K, Maruyama K, Abe Y, et al. Plasma concentrations and importance of High Mobility Group Box protein in the prognosis of organ failure in patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2005; **94**(5): 975-9.
93. Bozza FA, Gomes RN, Japiassu AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock (Augusta, Ga).* 2004; **22**(4): 309-13.
94. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008; **36**(3): 213-9.
95. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993; **341**(8844): 515-8.
96. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical care medicine.* 2008; **36**(4): 1330-49.
97. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.

Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004; **39**(2): 206-17.

98. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2013; **13**(5): 426-35.

99. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care medicine*. 2010; **38**(11): 2229-41.

100. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; **19**: 74.

101. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev*. 2000; **21**(2): 138-67.

102. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical care*. 2005; **9**(6): R816-24.

103. Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, Stewart B, Grief B, Scharnweber G. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *Journal of clinical microbiology*. 2009; **47**(12): 3914-9.

104. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012; **18**(6): 891-7.

105. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011; **17**(6): 764-9.

106. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Annals of internal medicine*. 2004; **141**(1): 9-15.

107. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis*. 2011; **11**: 53.

108. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Duckers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical care*. 2011; **15**(1): R63.

109. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super--diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Critical care*. 2011; **15**(6): 1020.

110. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive care medicine*. 2012; **38**(9): 1418-28.

111. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, et al. A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Critical care medicine*. 2002; **30**(6): 1250-5.

112. Formica M, Olivieri C, Livigni S, Cesano G, Vallero A, Maio M, et al. Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. *Intensive care medicine*. 2003; **29**(5): 703-8.

113. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Critical care*. 2007; **11**(2): R47.

114. Romaschin AD, Harris DM, Ribeiro MB, Paice J, Foster DM, Walker PM, et al. A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods*. 1998; **212**(2): 169-85.
115. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *The Journal of infectious diseases*. 2004; **190**(3): 527-34.
116. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of intensive care*. 2011; **1**(1): 1.
117. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2001; **344**(10): 699-709.
118. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *The New England journal of medicine*. 1993; **328**(20): 1471-7.
119. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; **168**(11): 1270-6.
120. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011; **25**(3): 526-35.
121. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical care medicine*. 2008; **36**(6): 1701-6.
122. Parrillo JE. The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Annu Rev Med*. 1989; **40**: 469-85.
123. Wiggers CJ. Myocardial depression in shock; a survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J*. 1947; **33**(5): 633-50.
124. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Critical care medicine*. 1990; **18**(10): 1055-60.
125. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Peart KW, Banks SM, et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *The Journal of clinical investigation*. 1989; **83**(1): 243-51.
126. Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, et al. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Critical care medicine*. 2007; **35**(5): 1376-82.
127. Werdan K, Muller-Werdan U. Elucidating molecular mechanisms of septic cardiomyopathy--the cardiomyocyte model. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996; **163-164**: 291-303.
128. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011; **100**(8): 661-8.
129. Bruni FD, Komwatana P, Soulsby ME, Hess ML. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return. *The American journal of physiology*. 1978; **235**(2): H150-6.
130. Hess ML, Soulsby ME, Davis JA, Briggs FN. The influence of venous return on cardiac mechanical and sarcoplasmic reticulum function during endotoxemia. *Circulatory shock*. 1977; **4**(2): 143-52.
131. Hinshaw LB, Archer LT, Spitzer JJ, Black MR, Peyton MD, Greenfield LJ. Effects of coronary hypotension and endotoxin on myocardial performance. *The American journal of physiology*. 1974; **227**(5): 1051-7.
132. Elkins RC, McCurdy JR, Brown PP, Greenfield LJ. Effects of coronary perfusion pressure on myocardial performance during endotoxin shock. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1973; **137**(6): 991-6.

133. Peyton MD, Hinshaw LB, Greenfield LJ, Elkins RC. The effects of coronary vasodilatation on cardiac performance during endotoxin shock. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1976; **143**(4): 533-8.
134. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986; **73**(4): 637-44.
135. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovascular research*. 1991; **25**(1): 80-8.
136. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; **166**(1): 98-104.
137. Watts JA, Kline JA, Thornton LR, Grattan RM, Brar SS. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2004; **36**(1): 141-50.
138. Levy RJ, Vijayasathya C, Raj NR, Avadhani NG, Deutschman CS. Competitive and noncompetitive inhibition of myocardial cytochrome C oxidase in sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2004; **21**(2): 110-4.
139. Lorigados CB, Soriano FG, Szabo C. Pathomechanisms of myocardial dysfunction in sepsis. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2010; **10**(3): 274-84.
140. Solomon MA, Correa R, Alexander HR, Koev LA, Cobb JP, Kim DK, et al. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *The American journal of physiology*. 1994; **266**(2 Pt 2): H757-68.
141. Flesch M, Kilter H, Cremers B, Laufs U, Sudkamp M, Ortmann M, et al. Effects of endotoxin on human myocardial contractility involvement of nitric oxide and peroxynitrite. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; **33**(4): 1062-70.
142. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Critical care medicine*. 1999; **27**(7): 1309-18.
143. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Critical care*. 2006; **10**(4): 221.
144. Thomas JA, Haudek SB, Koroglu T, Tsen MF, Bryant DD, White DJ, et al. IRAK1 deletion disrupts cardiac Toll/IL-1 signaling and protects against contractile dysfunction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2003; **285**(2): H597-606.
145. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *The Journal of experimental medicine*. 1996; **183**(3): 949-58.
146. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992; **257**(5068): 387-9.
147. Kumar A, Brar R, Wang P, Dee L, Skorupa G, Khadour F, et al. Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *The American journal of physiology*. 1999; **276**(1 Pt 2): R265-76.
148. Muller-Werdan U, Schumann H, Loppnow H, Fuchs R, Darmer D, Stadler J, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor alpha exert a similar proinflammatory effect in neonatal rat cardiomyocytes, but have different cardiodepressant profiles. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1998; **30**(5): 1027-36.
149. Zell R, Geck P, Werdan K, Boekstegers P. TNF-alpha and IL-1 alpha inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Molecular and cellular biochemistry*. 1997; **177**(1-2): 61-7.
150. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *The Journal of experimental medicine*. 2006; **203**(1): 53-61.

151. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet*. 2004; **363**(9404): 203-9.
152. Mink SN, Jacobs H, Duke K, Bose D, Cheng ZQ, Light RB. N,N',N''-triacetylglucosamine, an inhibitor of lysozyme, prevents myocardial depression in *Escherichia coli* sepsis in dogs. *Critical care medicine*. 2004; **32**(1): 184-93.
153. Fernandes CJ, Jr., de Assuncao MS. Myocardial dysfunction in sepsis: a large, unsolved puzzle. *Critical care research and practice*. 2012; **2012**: 896430.
154. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Annals of internal medicine*. 1993; **119**(8): 771-8.
155. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest*. 1991; **21**(6): 559-73.
156. Ichinose F, Buys ES, Neilan TG, Furutani EM, Morgan JG, Jassal DS, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. *Circulation research*. 2007; **100**(1): 130-9.
157. Bougaki M, Searles RJ, Kida K, Yu J, Buys ES, Ichinose F. Nos3 protects against systemic inflammation and myocardial dysfunction in murine polymicrobial sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2010; **34**(3): 281-90.
158. Dawson D, Lygate CA, Zhang MH, Hulbert K, Neubauer S, Casadei B. nNOS gene deletion exacerbates pathological left ventricular remodeling and functional deterioration after myocardial infarction. *Circulation*. 2005; **112**(24): 3729-37.
159. Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Ichinose F, Nakajima H, Picard MH, et al. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. *Circulation*. 2000; **102**(12): 1440-6.
160. Balligand JL, Ungureanu D, Kelly RA, Kobzik L, Pimental D, Michel T, et al. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *The Journal of clinical investigation*. 1993; **91**(5): 2314-9.
161. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007; **87**(1): 315-424.
162. Sharma AC, Motew SJ, Farias S, Alden KJ, Bosmann HB, Law WR, et al. Sepsis alters myocardial and plasma concentrations of endothelin and nitric oxide in rats. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1997; **29**(5): 1469-77.
163. Chopra M, Sharma AC. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life sciences*. 2007; **81**(4): 306-16.
164. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, Suzuki Y, Kemmotsu O, Gando S. Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G(s alpha) in septic rabbits. *Anesthesiology*. 2000; **93**(6): 1465-73.
165. Wu LL, Yang SL, Yang RC, Hsu HK, Hsu C, Dong LW, et al. G protein and adenylate cyclase complex-mediated signal transduction in the rat heart during sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2003; **19**(6): 533-7.
166. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche JD, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive care medicine*. 2008; **34**(5): 917-22.
167. Liu S, Schreier KD. G protein-mediated suppression of L-type Ca²⁺ current by interleukin-1 beta in cultured rat ventricular myocytes. *The American journal of physiology*. 1995; **268**(2 Pt 1): C339-49.
168. Zhong J, Hwang TC, Adams HR, Rubin LJ. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *The American journal of physiology*. 1997; **273**(5 Pt 2): H2312-24.

169. Wu LL, Ji Y, Dong LW, Liu MS. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock* (Augusta, Ga). 2001; **15**(1): 49-55.
170. Dong LW, Wu LL, Ji Y, Liu MS. Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock* (Augusta, Ga). 2001; **16**(1): 33-9.
171. Lew WY, Yasuda S, Yuan T, Hammond HK. Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1996; **28**(6): 1367-71.
172. Carroll GC, Snyder JV. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgus monkey. *The American journal of physiology*. 1982; **243**(1): R131-41.
173. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *The American journal of medicine*. 1973; **54**(4): 421-32.
174. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg*. 1977; **133**(4): 512-21.
175. Krausz MM, Perel A, Eimerl D, Cotev S. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock. *Annals of surgery*. 1977; **185**(4): 429-34.
176. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *The New England journal of medicine*. 1989; **321**(5): 280-7.
177. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Zanotti S, Habet K, Haery C, et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Critical care*. 2004; **8**(3): R128-36.
178. Brandt S, Regueira T, Bracht H, Porta F, Djafarzadeh S, Takala J, et al. Effect of fluid resuscitation on mortality and organ function in experimental sepsis models. *Critical care*. 2009; **13**(6): R186.
179. Suffredini AF, Shelhamer JH, Neumann RD, Brenner M, Baltaro RJ, Parrillo JE. Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. *Am Rev Respir Dis*. 1992; **145**(6): 1398-403.
180. van Eijk LT, Pickkers P, Smits P, van den Broek W, Bouw MP, van der Hoeven JG. Microvascular permeability during experimental human endotoxemia: an open intervention study. *Critical care*. 2005; **9**(2): R157-64.
181. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Annals of intensive care*. 2011; **1**(1): 6.
182. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999; **116**(5): 1354-9.
183. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Critical care medicine*. 2009; **37**(2): 441-7.
184. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1989; **33**(1): 34-8.
185. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology*. 2001; **94**(3): 400-6.
186. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984; **4**(5): 945-51.
187. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the

- right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J.* 1988; **116**(1 Pt 1): 103-12.
188. Etchecopar-Chevreuril C, Francois B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive care medicine.* 2008; **34**(2): 250-6.
189. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Critical care.* 2013; **17**(3): R96.
190. Bouferrache K, Amiel JB, Chimot L, Caille V, Charron C, Vignon P, et al. Initial resuscitation guided by the Surviving Sepsis Campaign recommendations and early echocardiographic assessment of hemodynamics in intensive care unit septic patients: a pilot study. *Critical care medicine.* 2012; **40**(10): 2821-7.
191. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Critical care medicine.* 2006; **34**(2): 403-8.
192. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Critical care medicine.* 1999; **27**(11): 2361-6.
193. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo JE. Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical care.* 2008; **12**(2): R35.
194. Vallet B, Curtis SE, Chopin C. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome. *Critical care medicine.* 1995; **23**(2): 415-6.
195. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology.* 1991; **74**(1): 172-83.
196. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European heart journal.* 2012; **33**(7): 895-903.
197. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2009; **10**(2): 165-93.
198. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive care medicine.* 1997; **23**(5): 553-60.
199. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Critical care medicine.* 1998; **26**(11): 1829-33.
200. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Critical care medicine.* 2008; **36**(3): 766-74.
201. Mathru M, Pollard V, He G, Varma TK, Ahmad M, Prough DS. Left ventricular diastolic filling characteristics are not impaired but systolic performance was augmented in the early hours of experimental endotoxemia in humans. *Shock (Augusta, Ga).* 2006; **25**(4): 338-43.
202. Cohen RI, Shapir Y, Chen L, Scharf SM. Right ventricular overload causes the decrease in cardiac output after nitric oxide synthesis inhibition in endotoxemia. *Critical care medicine.* 1998; **26**(4): 738-47.
203. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* 1990; **97**(1): 126-31.
204. Reynolds TE, Pearse RM. Cardiac troponins in sepsis: an indication for echocardiography?*. *Critical care medicine.* 2014; **42**(4): 975-6.
205. Hamilton MA, Toner A, Cecconi M. Troponin in critically ill patients. *Minerva anesthesiologica.* 2012; **78**(9): 1039-45.

206. Mehta S, Granton J, Gordon AC, Cook DJ, Lapinsky S, Newton G, et al. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Critical care*. 2013; **17**(3): R117.
207. Altmann DR, Korte W, Maeder MT, Fehr T, Haager P, Rickli H, et al. Elevated cardiac troponin I in sepsis and septic shock: no evidence for thrombus associated myocardial necrosis. *PloS one*. 2010; **5**(2): e9017.
208. Fahie-Wilson MN, Carmichael DJ, Delaney MP, Stevens PE, Hall EM, Lamb EJ. Cardiac troponin T circulates in the free, intact form in patients with kidney failure. *Clin Chem*. 2006; **52**(3): 414-20.
209. Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Critical care*. 2006; **10**(4): 224.
210. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1985; **17**(4): 317-38.
211. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*. *Critical care medicine*. 2014; **42**(4): 790-800.
212. Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *Journal of intensive care medicine*. 2007; **22**(6): 363-73.
213. Kandil E, Burack J, Sawas A, Bibawy H, Schwartzman A, Zenilman ME, et al. B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock. *Archives of surgery*. 2008; **143**(3): 242-6; discussion 6.
214. Turner KL, Moore LJ, Todd SR, Sucher JF, Jones SA, McKinley BA, et al. Identification of cardiac dysfunction in sepsis with B-type natriuretic peptide. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011; **213**(1): 139-46; discussion 46-7.
215. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Critical care*. 2012; **16**(3): R71.
216. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest*. 1988; **93**(5): 903-10.
217. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Critical care medicine*. 1993; **21**(12): 1868-75.
218. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Critical care*. 2010; **14**(4): R142.